

**SEROTONERGISTEN PSYKEDEELIEN VAIKUTUKSET
VISUAALISEEN HAHMOTTAMISEEN**

Mikko Laiho
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Itä-Suomen Yliopisto
Farmakologian Laitos
Kirjallisuuskatsaus
Helmikuu 2019

Itä-Suomen Yliopisto

Farmakologian laitos

LAIHO MIKKO: SEROTONERGISTEN PSYKEDEELIEN VAIKUTUKSET VISUAALISEEN
HAHMOTTAMISEEN

Kirjallinen työ: 35 sivua

Ohjaaja: Markus Storvik

Helmikuu 2019

Avainsanat: LSD, serotoniini, psilosybiini, hallusinaatiot, psykedeeliset lääkeaineet, tajunta

TIIVISTELMÄ

Hallusinogeneettisiä vaikutuksia aiheuttavat lääkeaineet ovat kiinnostaneet ihmisiä pitkään, sillä ne tarjoavat mahdollisuuksia neurotransmitteritoiminnan tutkimiselle. Kenties tunnetuin hallusinogeeni on serotonergisten psykedeelien ryhmään kuuluva lysergihapon dietyyliamidi (LSD), joka löydettiin 1940-luvulla. LSD-tutkimukset kuitenkin vähenivät 60-luvulta alkaen, sillä sen käyttö kriminalisoitiin ja sen tutkiminen muuttui hankalaksi. Kuitenkin 2000-luvulla näiden lääkeaineiden tutkimustoiminta on näyttänyt elpymisen merkkejä. LSD:n farmakodynamiikka tunnetaan suhteellisen hyvin. Tutkijoilla ei kuitenkaan ole yksimielisyyttä miten erilaiset visuaaliset vasteet syntyvät.

Sekä tutkijat että yksityishenkilöt ovat kiinnostuneita LSD:stä sekä sitä lyhyemmän vaikutusajan omaavan psilosybiinin toiminnasta sen psykoaktiivisten ominaisuuksien vuoksi. Käyn tässä kirjallisuuskatsauksessa läpi mitä tiedetään LSD:n ja psilosybiinin vaikutuksista visuaaliseen hahmotukseen.

University of Eastern Finland

Department of Farmakology

LAIHO MIKKO: SEROTONERGIC PSYCHEDELICS AND THEIR EFFECTS ON VISUAL PERCEPTION

Written work: 35 pages

Tutor: Markus Storvik

February 2019

Keywords: LSD, serotonin, psilocybin, hallucinations, psychedelics drugs, consciousness

ABSTRACT

Psychedelic drugs have intrigued men throughout ages. That is, different types of hallucinations have probably been used among different cultures for various occasions. However, not only do hallucinations offer wide range of different possibilities for understanding complex collaborations of different neurotransmitter systems but they also can be used to discover secrets behind consciousness. This is one of the reasons why Lysergic Acid Diethylamide (LSD) have in increasing amounts gained the interest of today's scientific researchers. Although the number of studies concerning LSD seized in the late sixties due to the illegalization of drug LSD, the 21st century's hallucinogen research has began to show signs of recovery. Originally, the research use of LSD was meant to use it as an antimigrenic.

Nowadays, hallucinogens such as LSD and psilocybin are points of great interest in research community due to their consciousness altering properties. That is, psychedelics might offer possible solutions to reveal more about mental disorders. However, whilst the pharmacology of LSD is nowadays known relatively well, the diverse mechanisms which cause the unique wide range of responses are still relatively unknown leaving both scientists and civilians even more fascinated of the effects of this famous drug.

SISÄLLYS

| | |
|---|----|
| 1 Johdanto..... | 1 |
| 2 Teoreettinen tausta..... | 6 |
| 2.1 Kemia..... | 6 |
| 2.2 Farmakologia..... | 8 |
| 2.2.1 Fysiologia | 8 |
| 2.2.2 Reseptori toiminta..... | 11 |
| 3 Psilosybiini, ja visuaalisten vasteiden syntymekanismien hypoteesi..... | 14 |
| 3.1 Psilosybiini..... | 14 |
| 3.2 Hypoteesi visuaalisten vasteiden synnystä..... | 16 |
| 4 Visuaaliset vasteet ja aivokuvantaminen..... | 17 |
| 4.1 Psilosybiinin vasteita aivokuvannustutkimuksissa..... | 17 |
| 4.2 Visuaaliset vasteet..... | 19 |
| 4.3 Subjektiiiviseen vasteeseen vaikuttavia tekijöitä..... | 22 |
| 5 Pohdinta..... | 24 |
| 6 Lähdeluettelo..... | 26 |

Lyhenteet

| | |
|----------------|--|
| 1. LSD | Lysergihapon dietyyliamidi |
| 2. CNS | Central nervous system, keskushermosto |
| 3. PNS | Periferial nervous system, ääreishermosto |
| 4. 5-HT | 5- hydroksi-tryptamiini |
| 5. MAO-A | Monoamiini oksidaasi A |
| 6. P.O. | Per Os, suun kautta |
| 7. EEG | Elektroenkefalogrammi, aivosähkökäyrä |
| 8. G-proteiini | Guaaniinukleotidia sitovat proteiinit |
| 9. PET | Positroniemissiotomografia |
| 10. fMRI | Toiminnallinen magneettikuvaus |
| 11. GABA | Gamma-aminovoihappo |
| 12. MEG | Magnetoenkefalografia, aivomagneettikäyrä |
| 13. NE | Noradrenaliini |
| 14. PFC | Prefrontal Coxtex, aivojen etuotsalohkon kuori |
| 15. R | Raphe-tumake |
| 16. RNUC | Retinacular Nucleus, etutalamuksen tumake |
| 17. VTA | Ventral tegmental area, etu-tegmentaali alue |
| 18. LC | Locus Coeruleus, aivorungon sinitumake |
| 19. DA | Dopamiini |

1 JOHDANTO

5-hydroksitryptaani (5-HT) eli serotoniini on hermoston keskeinen välittäjäaine. 5-HT on osallisena monessa erilaisessa fysiologisessa tapahtumassa ihmisen ääreishermostossa. Sillä on vaikutuksia sekä CNS- (keskushermosto) että PNS-tasolla (ääreishermosto). 5-HT välittää periferiassa muun muassa sileän lihaksen toimintaa suolistossa ja verisuonissa. Lisäksi se lisää trombosyyttien aggregaatiota. Sentraalisesti serotoniini osallistuu esimerkiksi uni-valverytmiin ja ruumiinlämmön sekä kiputunteusten välitysmekanismiin. Yhtenä erillisenä vaikutusryhmänä voidaan nostaa esiin psyykkiset vaikutukset kuten mielialan vaihtelut (Pelkonen ym. 2014, Koulu ja Mervaala 2019).

Serotoniinia syntetisoidaan keskushermostossa tryptofaanista. Tryptofaani on vesiliukoinen aine, joten sen täytyy kiinnittyä albumiiniin läpäistäkseen veriaivoesteen. Tryptofaani voi olla pullonkaula 5-HT:n synteesissä, sillä lisäämällä ravinnosta saatavaa tryptofaania voidaan nähtävästi nostaa serotoniinipitoisuuksia (Koulu ja Mervaala 2019). Synteesi tapahtuu keskushermoston tyvitumakkeissa. Dorsaaliset sekä mediaaniset raphe-tumakkeet ovat pääsääntöisesti serotonergisten soomien kerääntymiä. Sieltä ne hermottavat muun muassa aivokuorta ja hypotalamusta serotonergisiä ratoja pitkin. Serotoniinin metaboliasta vastaa pääsääntöisesti MAO-A (monoamiinioksidaasi A). 5-HT vaikuttaa hermosoluun sekä pre- että postsynaptisesti. Vaste riippuu reseptorista ja sen paikasta (Koulu ja Mervaala 2019).

Termi hallusinogeeni tulee latinan kielen sanasta *alucinari*, joka tarkoittaa ”puhua joutilaasti tai vaeltaa mielessä”(Abraham ym. 1996). Hallusinogeenien yksi alaryhmä ovat klassiset psykedeelit kuten LSD ja psilosybiini, joiden vaste välittyy nimenomaan serotoniinin kautta. 5-HT:lla on useita eri reseptoreita. Reseptorien vaste määrää sen miten serotoniini vaikuttaa neuronissa. Serotonergiset psykedeelit kuten LSD (D-lysergiinihapon dietyyliamidi) kiinnittyvät useaan 5-HT-reseptoriin aiheuttaen tämän jälkeen näille aineille ominaisen vasteen. Yleisesti tiedetään, että LSD:n vaikutukset johtuvat pääsääntöisesti kiinnittymisestä 5-HT_{2A} – sekä 5-HT_{2C} -reseptoreihin. LSD:llä on kuitenkin paljon erilaisia mitattavia sekä subjektiivisia vasteita. Vaste riippuu paljon yksilöstä ja siitä minkälaisessa ympäristössä yksilö on (Koulu ja Mervaala 2019).

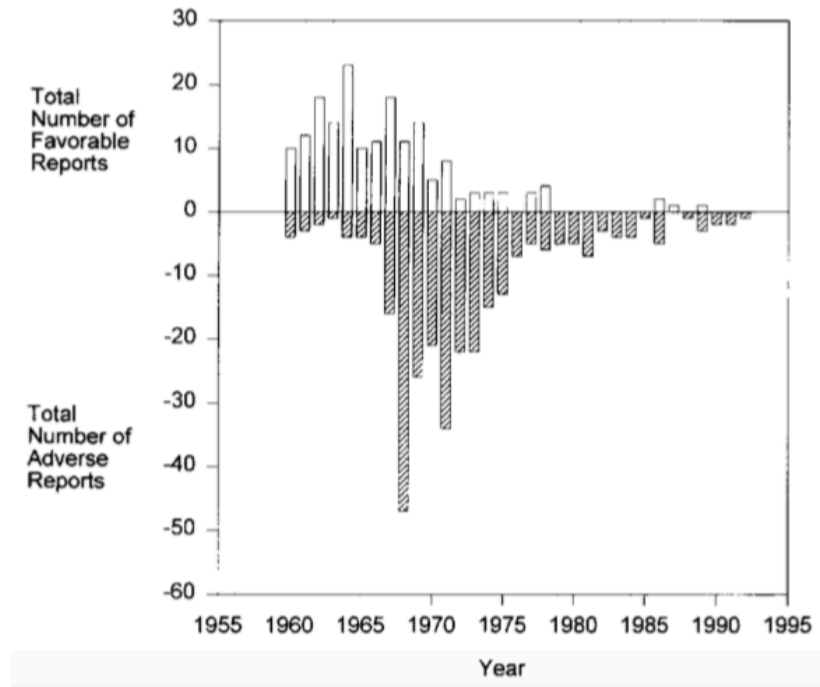
LSD on puolisynteettinen hallusinogeeni, jota valmistetaan torajyvistä saatavista lysergihaposta. Yhdisteen löysi Albert Hoffmann 1900-luvun puolivälissä Sveitsissä. LSD:n hallusinogeeniset vaikutukset löydettiin ja niitä alettiin dokumentoida tämän jälkeen. Historiassa on kuitenkin tavattu useiden eri kulttuurien käyttävän lysergidihappoa erilaisissa uskonnollisissa tapahtumissa (Pelkonen ym. 2014, Koulu ja Mervaala 2019).

LSD:tä alettiin käyttää 1950- ja 1960-luvulla monissa yhteyksissä. Yhtenä keskeisimpänä sovelluksena LSD:tä käytettiin psykoosi- ja migreenipotilaiden hoidossa. Tulokset olivat ristiriitaisia ja hoitotavasta luovuttiin. 1970-luvun alussa LSD:n huumeikäyttö johti sen kieltämiseen YK:n sopimuksen kautta. Kriminalisointi ei kuitenkaan poistanut LSD:tä markkinoilta vaan sitä käytettiin ja käytetään yhä hallusinogeeninä erilaisiin tarkoituksiin (Pelkonen ym. 2014, Koulu ja Mervaala 2019). Tutkimusten mukaan lopulta vain hyvin pieni (1,7%) osa 15 - 64 vuotiaasta väestöstä länsimaissa käyttää tai on kokeillut LSD:tä (Beck ja Bonnet 2013).

LSD-terapiaa on tutkittu alkoholismien vieroituksen apuna (Abraham 1996). Taulukossa 1 esitetään kooste tuloksista LSD-terapian käytöstä alkoholismista vieroitumiseen. Taulukossa 2 esitetään LSD:n tutkimusjulkaisut ajalta 1960 – 1994 Index Medicus järjestelmässä (Abraham 1996). Lisäksi taulukossa jaotellaan tutkimusraportin perusteella LSD:n vaikutukset suotuisiin ja ei-suotuisiin. Lumekontrollista merkittävyyttä tosin rajoittaa se, että aktiivista lääkettä saaneelle koehenkilölle lienee ilmeistä, että kyse on LSD:stä eikä placebosta, koska subjektiiviset vaikutukset, esimerkiksi visuaaliseen hahmotuskykyyn, ovat helposti havaittavia.

| Tutkimus | Vuosiluku | n | Tutkimustyyppi | LSD annos (ug) | Seuranta-aika | Tulos |
|--------------------|-----------|-----|------------------|----------------|---------------|---|
| Smith | 1958 | 29 | Avoim | 200-400 | - | Noin 50% parannus |
| MacLean ym. | 1961 | 61 | Avoim | 40-1500 | 3-18kk | 48% selvä parannus ja 26% kohtuullinen parannus |
| O'Reilly | 1962 | 68 | Avoim | 200 | 38vk | 38% parannus |
| Jensen | 1962 | 58 | Avoim | 200 | 6-18kk | Merkittävästi enemmän täysraittiutta |
| Smart & Bateman | 1967 | 30 | Lumekontrolloitu | 800 | 6kk | Ei merkittävää eroa |
| Kurland ym. | 1967 | 69 | Avoim | 450 | 6kk | 33% täysraittiita |
| Van Dusen ym. | 1967 | 71 | Lumekontrolloitu | 100-800 | 18kk | Ei eroa |
| Hollister | 1968 | 45 | Lumekontrolloitu | 600 | 6kk | LSD ryhmä selvisi paremmin 2kk jälkeen mutta erot tasoittuivat 6kk kohdalla |
| Johnson | 1969 | 95 | Lumekontrolloitu | 300-500 | 12kk | Ei eroa |
| Ludwig ym. | 1970 | 176 | Lumekontrolloitu | 3/kg | 12kk | Ei eroa |
| Bowen | 1970 | 81 | Lumekontrolloitu | 500 | 12kk | Ei tilastollista eroa |
| Denson & Sydiaha | 1970 | 51 | Lumekontrolloitu | 50-300 | 12kk | Ei hyötyä LSD:stä |
| Pahnke ym. | 1970 | 135 | Lumekontrolloitu | 50-450 | 6kk | Korkea annos LSD parempi kuin matala |
| Tomsovic & Edwards | 1970 | 220 | Lumekontrolloitu | 500 | 12kk | Ei tilastollista eroa |

Taulukko 1. Tutkimustuloksia LSD-terapian käytöstä alkoholismien hoidossa (Abraham ym. 1996 mukaan).



Taulukko 2. LSD-tutkimusjulkaisut ja niiden luonteen arviointi vuosina 1960 – 1994 (Abraham ym. 1996).

Aistihavaintoihin liittyen on tyypillistä, että LSD:n käyttö herkistää ja muuttaa erityisesti näkö- ja tuntoaistia. Normaalisti ärsyttäväksi koettu melu voi muuttua miellyttäväksi. LSD voi jopa luoda täysin omia aistimuksia (hallusinaatiot), joista näköhallusinaatiot ovat tavanomaisimpia (Koulu ja Mervaala 2019). Kuvioiden muoto ja koko riippuvat täysin yksilöstä. Toinen voi nähdä pyramidaalisia rakennelmia ja toinen näkee hämähäkinverkkoja. Nämä geometriset hallusinaatiot voivat muuttaa muotoaan tai myös muuttua eläviksi (Pelkonen ym. 2014, Koulu ja Mervaala 2019)

LSD:n käyttö voi aiheuttaa myös poikkeavaa tunnetta omasta itsestä ja osasta maailmankaikkeutta. Tämä tarkoittaa, että tutkittavan minäkuva voi häiriintyä. Tutkittavat voivat tuntea ”yhteyden tunnetta” ollessaan LSD:n vaikutuksen alaisena. Erilaiset ”spirituaaliset” kokemukset ovat yleisiä. Juuri näistä syistä lysergihappoa on käytetty monissa uskonnollisissa rituaaleissa (Koulu ja Mervaala 2019).

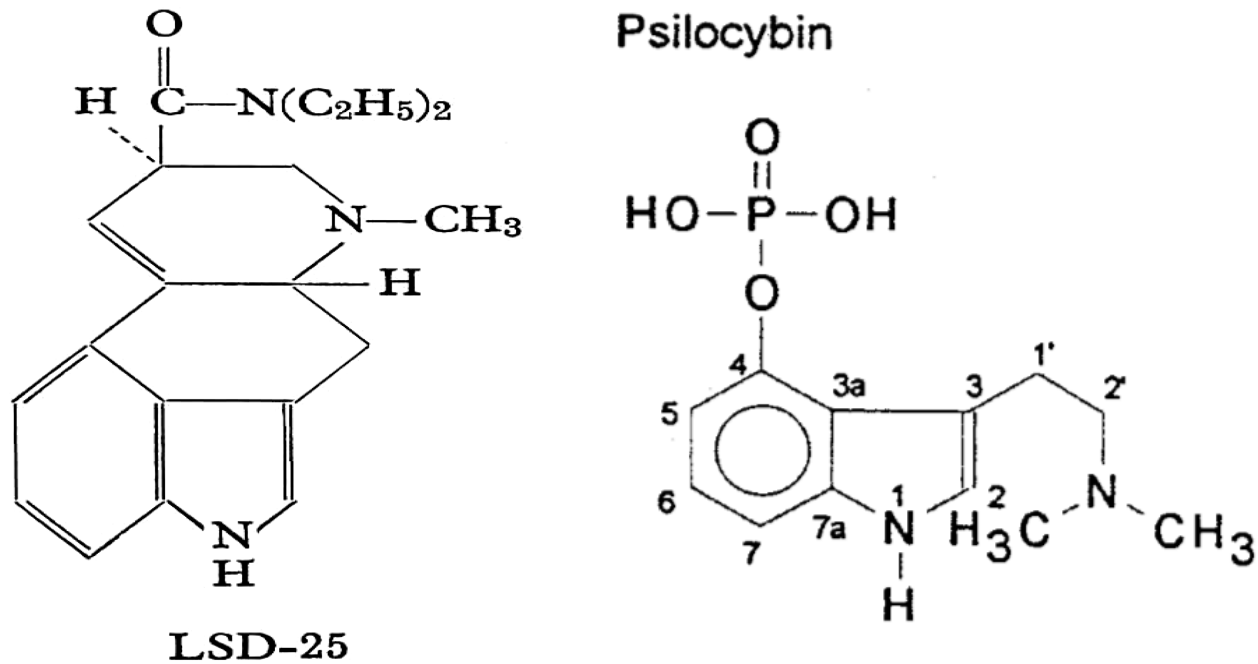
Tässä kirjallisuuskatsauksessa selvitetään kuinka hallusinogeenit ja erityisesti serotonergiset psykedeelit kuten LSD muuttavat yksilön visuaalista hahmottamista. Yritän selvittää käyttämäni lähdeaineiston avulla millä tavoin LSD synnyttää aistihavaintojen poikkeamia ja hallusinaatioita. Hypoteesini on, että LSD:n aiheuttamat hallusinaatiot eli näköharhat ovat täysin selitettävissä reseptorivasteilla, mutta epäilen että kirjallisuus tulee kyseenalaistamaan tämän oletukseni.

Julkaistun tutkimusaineiston kirjallisuushaut ja kirjoitustyö on suoritettu 1/2015-12/2015 välisenä aikana. Käytetyt hakusanat ovat olleet LSD, serotonin, psilocybin, hallucinations, psychedelics drugs, consciousness. Kirjallisuuskatsaus ei sisällä 12/2015 jälkeen julkaistua aineistoa eikä maksullista julkaisuaineistoa. Hakutulokset on rajattu ensisijaisesti tutkimuksiin, joissa käsiteltiin kyseisten hallusinogeenien fysiologisia vasteita.

2 TEOREETTINEN TAUSTA

2.1 KEMIA

D-lysergiinihapon dietyyliamidi on puolisynteettinen valmiste, joka on johdettu lysergiinihaposta. Lysergiinihappoa esiintyy *C. Purpurea*ssa eli torajyvässä. LSD:n ja psilosybiinin kemialliset kaavat on esitetty kuvassa 1 (Torsten ym. 2002, Torsten ym. 2008). LSD:n moolimassa on 323.42 g/mol ja sen puoliintumisaika ihmisissä 175 min. Puoliintumisajat vaihtelevat lajeittain (Passie ym. 2008). Taulukossa 3 nähdään eri hallusinogeenien alkuperä, annos ja vaikutusten kesto. Huomattavin seikka on LSD:n pitkä vaikutusaika verrattuna psilosybiiniin. Taulukko 4 sivulla 15 esittää psilosybiinin vaikutusten ja intensiteetin trendin ihmisillä (Torsten ym. 2002)



Kuva 1. LSD:n ja psilosybiinin kemiallinen kaava (Torsten ym. 2002, Torsten ym. 2008)

| Aine | Biologinen lähde | Tyypillinen käyttö | Annos (ug) | kesto |
|--|-----------------------------|---------------------------|-------------------|--------------|
| Lysergihapon dietyyliamidi | Ruispeltojen sienet | Oraali | 100ug | 6-12h |
| Meskaliini | Peyote kaktus L. Williamsii | Oraali | 200-400mg | 10-12h |
| Metyleenidianiliini (MDA) | Synteettinen | Oraali | 80-160mg | 8-12h |
| 3,4-metyleenidioksimetamfetamiini (MDMA) | Synteettinen | Oraali | 80-150mg | 4-6h |
| Psilosybiini | Psilosybiini sienet | Oraali | 4-6mg | 4-6h |
| Ibogaiini | Tabernanthe iboga | Jauhettut juuret, oraali | 200-400mg | 8-12h |
| Harmiini | Banisteriopsis caapi | Teen kanssa juotuna | 300-400mg | 4-8h |
| Dimetyylitryptamiini (DMT) | Tryptaniini | I.v. | 0,2mg/kg | 30min |

Taulukko 3. Eri hallusinogeenien yleiskatsaus (Abraham ym. 1996 mukaan)

2.2 FARMAKOLOGIA

2.2.1 FYSILOGIA

Jo 25 µg per os (p.o.) annos LSD:tä pystyy vaikuttamaan ihmisen tajuntaan. Muutos tajunnan tasolla voidaan havaita muun muassa korostetulla havainnointikyvyllä sekä erilaisilla unenkaltaisilla elämyksillä. Erityisesti illuusiot, hallusinaatiot ja muut aistiharhat sekä näiden yhdistelmät ovat tyypillisiä. Visuaaliset aistimukset ovat yleisimpiä. LSD:n psykologiset vaikutukset kestävät yleensä kuudesta kymmeneen tuntiin (Passie ym. 2008). LSD:n toiminta tunnetaan, mutta sen hallusinaatioita synnyttävistä mekanismeista ovat toistaiseksi selvittämättä.

Vaikeammin mitattavia ovat subjektiivisesti koetut tunneperäiset vaikutukset. LSD:n käyttäjä voi kokea niin sanottuja "bad trips", jotka vaihtelevat yksilöstä toiseen. Yleisesti nämä ovat epämiellyttäviä tai ahdistavia kokemuksia. Näihin sisältyy tunnetilojen vaihteluita sekä retrogradisesti uudelleen koettuja epämiellyttäviä kokemuksia, esimerkiksi mieleen nousevia muistikuvia. Kuitenkin "set ja settings" eli paikka ja tilanne, jossa LSD:tä käytetään, vaikuttaa huomattavan paljon yksilön saamaan vasteeseen. Mainittakoon, että mikäli "set ja setting" ovat yksilölle suotuisat niin LSD:llä saattaa olla pitkäkestoisia vaikutuksia sekä persoonallisuuteen että yksilön asenteeseen (Studerus ym. 2012).

Vaikka LSD:llä on todettu joitakin positiivisia vaikutuksia niin kroonisessa käytössä voi ilmetä ongelmia (Strassman 2008). LSD:n krooniset vaikutukset ovat ristiriitaisia. Nähtävästi LSD:n vasteet terveissä ihmisissä korreloivat persoonallisuuden kanssa. Vaikutus muistuttaa ehkä käyttäjänsä kuten klassinen artikkeli 1960-luvulta toteaa. Mikäli koehenkilö on avoin ja on valmis vastaanottamaan uusia ajatuksia niin nähtävästi hän kokee enemmän aistimuksia LSD:n vaikutuksen alaisena kuin henkilö, jonka ajatusmaailma ei ole niin avoin. (McGlothlin ym. 1967).

LSD:n vaikutuksia aivojen verenkiertoon on tutkittu vuoteen 2015 mennessä perusteellisesti. LSD mahdollisesti muuttaa verenkiertoa ja metaboliaa aivoissa pienillä alueilla. Ei voida varmuudella sanoa LSD:n vaikuttavan merkittävästi aivojen verenkiertoon (Sokoloff ym. 2014), mutta on kuitenkin selvitetty, että serotoniini toimii vasokonstriktion välittäjänä (Pelkonen ym. 2014).

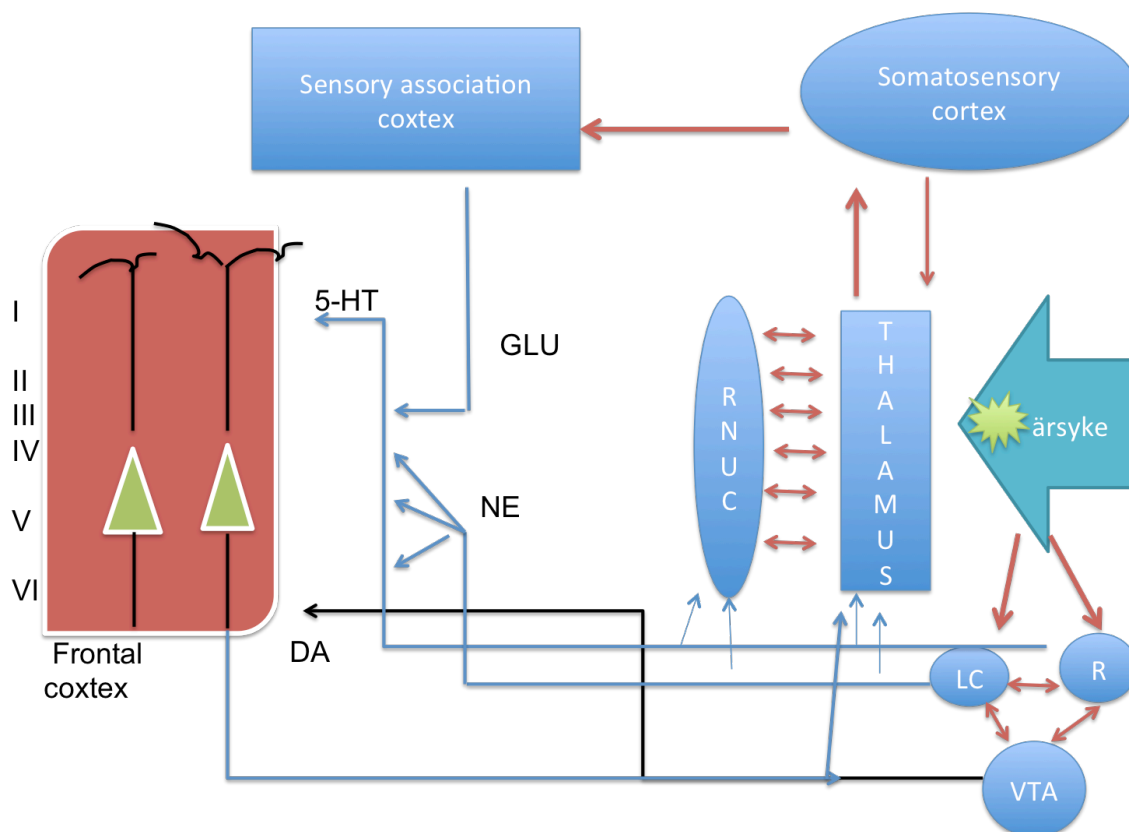
LSD:llä on useita neurofysiologisia vasteita (Taulukko 4. psilosybiinin fysiologisten vasteiden osalta). Suuret annosvasteet on yhdistetty spastisuuteen sekä miettoon ataksiaan (liikkeiden

koordinaatiohäiriöihin) (Passie ym. 2008). EEG- (elektroenkefalogrammi) tutkimuksia on tehty ainoastaan pienellä joukolla sellaisia koehenkilöitä, jotka ovat LSD:n vaikutuksen alaisena. Tehdyt tutkimukset näyttävät kuitenkin LSD:n lisäävän toistuvasti muun muassa alfa-aaltojen frekvenssiä. (Elkes ym. 1954). Muitakin tuloksia on havaittu kuten esimerkiksi kokonais-EEG:n on raportoitu korreloivan hyvin käyttäytymisen muutosten kanssa (Russel ym. 1992).

LSD:n vaikutuksista suoraan neurometaboliaan on erittäin vähän tietoa. Muista samanlaisista hallusinogeenistä, kuten psilosybiinista (Gouzoulis-Mayfrank ym. 1999) sekä meskaliinista (Hermle ym. 1992), on tehty enemmän neurometaboliatutkimuksia.

Yleisesti psykedeelit vaikuttavat aktivoimalla oikeaa aivopuoliskoa. Lisäksi ne korostavat talamuksen toimintaa ja lisäävät metaboliaa sekä paralimbisillä alueilla että aivojen etuotsalohkon kuorella. Yleinen mahdollinen mekanismi esitetään kuvassa 2 (Nichols 2004). Serotonergiset hallusinaatiot muistuttavat osittain skitsofreenisia oireita (Vollenweider 2001). Samanlaisia vasteita havaitaan myös koehenkilöissä, jotka kokevat vahvaa stressiä. Vasteet havaitaan erityisesti aivojen etuotsalohkon kuoren alueella (Wang ym. 2005). On huomattavan vaikeaa erottaa vasteet, jotka ovat henkilön "itsensä tuottamia" ja vasteet, jotka ovat LSD:n tuottamia. Mielenkiintoista on havaita, että mikäli LSD lisääisi aivojen etuotsalohkon kuoren metaboliaa niin silti suurin osa vasteista, joita havaitaan, ovat miellyttäviä. Tämä ristiriita herää, koska aivojen etuotsalohkon kuori on yhdistetty negatiivisten ja epämiellyttävien asioiden käsittelyyn (Wang ym. 2005).

Aivojen metabolian nopeutumisesta tai hidastumisesta ei voida esittää vahvoja todisteita sillä tutkimustulokset ovat ristiriitaisia. Osassa tutkimuksista havaittiin metabolian lisääntyneen (Hermle ym. 1992) ja osassa taas vähentyvän (Gouzoulis-Mayfrank ym. 1999). Näin ollen tarvitaan enemmän uutta tutkimusaineistoa, joissa hyödynnetään moderneja kuvantamismenetelmiä.



Kuva 2. (Nichols 2004 mukaan)

Aivojen etuotsalohkon kuorella (PFC) 5-HT_{2A} reseptorit ovat lokalisoituneet IV kerrokseen. Raphe-tumake (R) lähettää serotoniinia kaikkialle etuaivoihin mukaan lukien aivojen etuotsalohkon kuorelle. Hallusinogeenit kuten LSD vaimentavat raphe-tumakkeen aktiivisuutta joko suoraan agonisoimalla 5-HT_{1A} tai epäsuorasti HT_{2A} reseptoreita gamma-aminovoihappo (GABA) välineuronien avulla. Kaikki sensorinen informaatio käsitellään talamuksessa ja retinakulaarisessa tumakkeessa (RNUC). Retinakulaarisessa tumakkeessa sekä talamuksessa esiintyy runsaasti HT_{2A} reseptoreita. Aivorungon sinitumake (LC) sekä ventraalinen tegmentaali alue (VTA) ovat myös HT_{2A} reseptorien kohdistumia ja saavat muokkauskäskyjä raphe-tumakkeesta. Aivorungon sinitumake lähettää noradrenaliinia (NE) talamukseen sekä aivokuoren eri alueille. Hallusinogeenit lisäävät noradrenaliinin vapautumista. Ventraalisen tegmentaali alueen solut depolarisoituvat HT_{2A} reseptorien aktivaatiosta, mikä lisää domamiini (DA) vapautumista aivokuorella (Nichols 2004). Lisääntynyt 5-HT, NE, ja DA vaikuttavat synergisesti aivokuorella ja näin voimistavat mahdollisia hallusinaatioita.

2.2.2 RESEPTORI TOIMINTA

Vaste välittyy aina reseptorien kautta. Vieläkään ei ole täyttä yksimielisyyttä mitkä kaikki reseptorit aktivoituvat ja mitkä inaktivoituvat LSD:n vaikutuksesta. LSD:llä on nykykäsityksen mukaan sekä eksitatoivia että inhiboivia vaikutuksia reseptoritoiminnan kautta. LSD inhiboi serotonergisiä neurotransmissiota moduloiden postsynaptista upregulaatiota sekä downregulaatiota (Passie ym. 2008). LSD:llä on hallusinogeeninä toimiessaan silti paljon erilaisia vaikutuksia sentraaliseen neurotransmissioon. Yksimielisyys on että ainakin siitä 5-HT₂, 5-HT_{1A} ja 5-HT_{1C} ovat tärkeitä LSD:n ominaisen vasteen kannalta. Nämä reseptorialatyypit ovat erityisen tärkeitä serotonergisessä neurotransmissiossa keskushermostossa (Sanders-Bush 2001).

Serotoniinia eli 5-hydroksitryptamiinia tuottaa neuronit, jotka ovat suurimmalta osaltaan keskittyneet keskushermostossa keskiaivojen alueella raphetumakkeisiin. Serotoniini vaikuttaa muun muassa aivorungon sinitumakkeessa tapahtuvaan noradrenaliinituotantoon. Noradrenaliini toimii välittäjäaineena sympaattisessa hermostossa. Aivorungon sinitumakkeessa on laajoja hermosolujen muodostamia verkostoja, jotka kytkeytyvät muun muassa talamukseen, hypotalamukseen ja hippokampukseen. Raphetumake kytkeytyy taas vahvasti aivorunkoon, jossa hermotus voisi välittää inhiboivaa vaikutusta. Tämä puolestaan estää ylikuormittumisen. Näin ollen serotoniini vaikuttaa itsessään ja noradreliinin kautta laajalti aivoissa eikä pelkästään raphetumakkeen välitysketjussa (Passie ym. 2008). Katso kuva 2.

Serotoniini on yleensä inhibiittorinen eli sen aktiivisuuden laskettua neuronit, jota se hermottaa, muuttuu enemmän eksitatoivaksi. Mutta kuten edellä on mainittu serotoniinilla voi olla myös ei-inhiboivia vaikutuksia. Vain harvat 5-HT reseptorit ovat ioni-reseptoreita. Esimerkiksi (5-HT₃) ja osa tämän alatyypeistä välittävät eksitatoivia vasteita G-proteiinin välityksellä. LSD vaikuttaa pääsääntöisesti serotonergiseen järjestelmään. Serotonerginen järjestelmä puolestaan nähtävästi vaikuttaa erityisesti tunnetilojen säätelyyn, nukkumiseen, havaintokykyyn ja asenteeseen. On mahdollista, että LSD:lle ominaiset vaikutukset selittyvät täysin sen vaikutukseen tähän serotonergiseen järjestelmään (Passie ym. 2008).

LSD toimii 5-HT autoreseptorin agonistina 5-HT_{1A}-reseptorin kautta raphetumakkeen

tyvitumakkeessa. Se inhiboi serotoniin vapautumista. LSD toimii myös osittaisagonistina 5-HT_{1A} postsynaptisella puolella. LSD:llä on korkea affiniteetti (sitoutumiskyky) myös muihin 5-HT₁ alatyyppeihin: 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}. LSD:n vaikutukset esimerkiksi 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆, ja 5-HT₇ ovat kuitenkin yhä epäselviä (Koulu ja Mervaala 2019, Passie ym. 2008, Erlander ym. 1993, Lovenberg ym. 1993, Monsma ym.1993)

Vaikka LSD:n reseptorin toiminta tunnetaan niin tämän hallusinogeneettiset vaikutukset ovat yhä epäselviä. LSD:n hallusinogeneettiset vaikutukset on yhdistetty muun muassa sen korkeaan affiniteettiin 5-HT reseptoriin, jossa se toimii 5-HT₂ agonistina. Yhteyttä on selitetty esimerkiksi sillä, että muut tutkitut hallusinogeenit (psilosybiini, meskaliini ym.) sitoutuvat myös kyseiseen 5-HT₂ reseptoriin. On todettu, että psykoaktiiviset lääkeaineet korreloivat hyvin 5-HT₂ reseptorin affiniteetin kanssa (Elkes ym. 1961). Yleisesti voidaankin todeta, että 5-HT_{2A} mekanismi on päätekiä hallusinaatioissa, mutta muiden 5-HT reseptorien alatyyppeiden, erityisesti 5-HT_{2C}:n (Glennon ym 1984) osuutta, ei voida sulkea pois.

5-HT_{2A} agonistit voivat vaikuttaa kuvan 2 mukaisesti. Aivojen etuotsalohkolla (PFC) 5-HT_{2A} reseptorit ovat lokalisoituneet IV kerrokseen. R (raphetumake) lähettää serotoniinia kaikkialle etuaivoihin, mukaan lukien etuotsalohkoon. Hallusinogeenit, kuten LSD, vaimentavat raphetumakkeen aktiivisuutta suoraan agonisoimalla 5-HT_{1A} tai epäsuorasti HT_{2A} reseptoreita GABA välineuronien avulla (Nichols 2004).

Kaikki sensorinen informaatio käsitellään talamuksessa retinakulaarisen tumakkeen avulla (RNUC). Retinakulaarisessa tumakkeessa sekä talamuksessa esiintyy runsaasti HT_{2A} reseptoreita. Aivorungon sinitumake (LC) sekä ventraalinen tegmentaalin alue (VTA) ovat myös HT_{2A} reseptorien kohdistumia ja saavat muokkauskäskyjä raphe-tumakkeesta. Sinitumake lähettää noradrenaliinia talamukseen sekä aivokuoren eri alueille. Hallusinogeenit lisäävät noradrenaliinin vapautumista. Ventraalisen tegmentaalin alueen solut depolarisoituvat HT_{2A} reseptorien aktivaatiosta mikä lisää domamiinin vapautumista aivokuorella (Nichols 2004). Lisääntynyt serotoniini, noradrenaliini ja dopamiini vaikuttavat synergisesti aivokuorella ja näin voimistavat mahdollisia hallusinaatioita.

LSD:tä on 5-HT₂/5-HT₁ reseptorin osittaisagonisti. LSD on osittaisagonisti erityisesti neokorteksin pyramidaalisoluille sijoituville 5-HT_{2A} reseptoreille (Sanders-Bush ym. 1988). Näiden 5-HT

reseptorien aktivaatio lisää myös aivokuoren glutamaattitasoja talamuksen kautta (Martin-Ruiz ym. 2001, Winter ym. 2004). Mikäli glutamaattitasot nousevat LSD:n vaikutuksesta niin se voi modifioida useita transsmissoita. Tämän vuoksi sekä LSD:n mahdollinen inhiboiva (5-HT₁) että eksitatoiva (5-HT₂) vaikutus voitaisiin selittää tämän antagonistisilla piirteillä, koska kyseisellä mekanismilla se voi modifioida omaa vaikutustaan (Sanders-Bush ym. 1988, Martin-Ruiz ym. 2001, Winter ym. 2004).

On lisäksi näyttöä, että LSD vaikuttaisi myös muihin kuin serotonergiseen ja noradnergiseen järjestelmiin. Edellä on jo mainittu sen vaikutus glutamaattitasoihin (Winter ym. 2004). On havaittu, että LSD vaikuttaisi myös dopaminergiseen järjestelmään. LSD vaikuttaa eksitatoivisesti dopamiini D₁ ja D₂-reseptoreihin (Kelly ym. 1975). Ei voida varmuudella todeta vaikuttaako LSD:n vaikutuksesta muuttuvat dopamiinitasot hallusinaatioihin ja muihin psykoaktiivisiin vasteisiin. On esitetty, että serotoniini-dopamiiniepätasapaino on tärkeä tekijä psykooseissa ja sitä kautta myös LSD:n hallusinaatioissa (Vollenweider ym. 1999).

Toisaalta, LSD:n reseptoriaktivaation vaste on aikariippuvainen. Tämä voisi viitata serotoniin ja dopamiinin reseptoriyhteisvaikutukseen, joka taas on osatekijänä siinä miten LSD:n vaikutukset vaihtelevat paljon eri ihmisillä ja aineen eri käyttökerroilla (Marona-Lewicka ym. 2002).

3 PSILOSYBIINI, JA VISUAALISTEN VASTEIDEN SYNTYMEKANISMIIEN HYPOTEESI

3.1 PSILOSYBIINI

Psilosybiini on saanut viimeaikoina runsaasti huomiota tieteellisissä piireissä. Sillä on runsaasti hallusinogenettisiä vaikutuksia ja sen tutkimus onkin lisääntynyt runsaasti 2000-luvulla (Tylš ym. 2013). Tämä kirjallisuuskatsaus ei kuitenkaan kata 2015 jälkeen tehtyjä tutkimuksia, joista eräät ovat saaneet kohtalaisen paljon julkisuutta.

Psilosybiini muokkaa eri aistimuksia. Se muuttaa havaintokykyä mahdollistaen hallusinaatioiden, illusioiden ja unenkaltaisten tuntemusten kokemisen. Se muuttaa muun muassa omaa kehonkuvaa, ajan kulun käsitystä, vähentää tarkkaavaisuutta ja lisää mielikuvitusta (Tylš ym. 2013, Hasler ym. 2004).

Pienillä annoksilla (8 – 20mg p.o.) psilosybiinillä on sekä somaattisia että psyykkisiä vaikutuksia. Havainnollistamisen ja ajan käsityksen muutokset ovat yleisiä (Torsten ym. 2002). Taulukossa 4. esitellään fysiologisia muutoksia, joita havaittiin tutkimuksessa, jossa tutkittaville annettu 8-12 mg p.o. psilosybiiniä, n = 30 (Torsten ym. 2002.)

| Somaattinen oire | % osuus tutkittavista |
|-------------------------|------------------------------|
| Laajentuneet pupillit | 93% |
| Sydämen syke: | |
| 1. Kiihtyi | 56% |
| 2. Hidastui | 13% |
| 3. Sekamuotoinen | 31% |
| 4. Ei muutosta | 0% |
| Verenpaine: | |
| 1. Alhainen | 34% |
| 2. Korkea | 28% |
| 3. Sekamuotoinen | 22% |
| 4. Ei muutosta | 44% |
| Huonovointisuus | 44% |
| Vapina | 25% |
| Ripuli | 16% |

Taulukko 4. Psilosybiinin somaattisia vaikutuksia (Torsten ym. 2002 mukaan)

3.2 HYPOTEESI VISUAALISTEN VASTEIDEN SYNNYSTÄ

Esitän hypoteesinani, että LSD:n visuaaliset vasteet voidaan selittää keskushermoston reseptoreiden ja näiden vasteiden avulla sekä pyrin selvittämään ovatko visuaaliset vasteet illuusioita vai hallusinaatioita. Selvitystyössä olen käyttänyt tutkimusaineistoja, joissa on kuvattu potilaita erilaisilla aivokuvantamismenetelmillä. Näihin menetelmiin kuuluu esimerkiksi funktionaalinen magneettikuvaus (fMRI), jolla voidaan tutkia aivojen aktiviteetti- ja metaboliamuutoksia hallusinogeenien vaikutusten alaisuudessa.

Lisäksi tausta-aineistoon sisältyy tutkimuksia, joissa on käytetty aivosähkökäyrämittauksia. Aivosähkökäyrien avulla voidaan havainnoida aktiivisuuseroja mm. näköaivokuorella, jossa ihminen käsittelee näköhavainnot. Käyttämäni tutkimusaineisto antaa viitteitä siitä, että lääkkeiden käytöstä johtuva aktiivisuuden lisäys aivojen niillä alueilla, jotka yhdistetään visuaalisten havaintojen rekisteröimiseen, ovat avainasemassa näiden ymmärtämisessä.

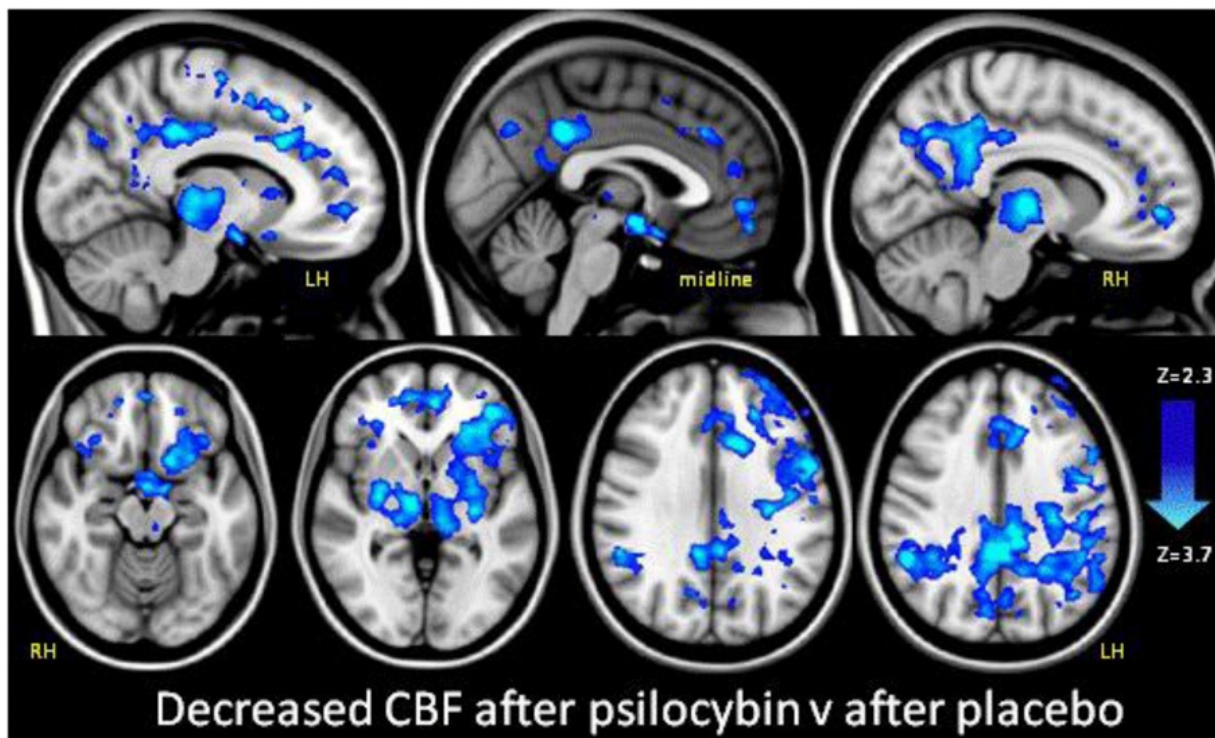
4 VISUAALISET VASTEET JA AIVOKUVANTAMINEN

4.1 PSILOSYBIININ VASTEITA AIVOKUVANNUSTUTKIMUKSISSA

Kuten LSD myös psilositybiini muuttaa EEG:tä ja näköalueen aktiivisuutta. Rotilla psilositybiini ja muut hallusinogeenit aiheuttivat EEG:ssä delta-aaltojen laskua sekä alfa- että beeta-aaltojen vahvistumista (Palenick ym. 2013)

Vaikka psilositybiinin annosvaste korreloi muuttuneen mielialan, havaintokyvyn, ajatusmaailman ja itsensä kokemisen kanssa niin koehenkilöt yleensä kuvailevat muutoksia miellyttäväiksi ja rikastuttaviksi. Akuutisti dysforiaa, paniikkia ja muita epämiellyttäviä kokemuksia kokee yleensä vain pieni osa tutkittavista. Kroonisia pitkävaikutteisia haittavaikutuksia ei näyttäisi tutkimuksissa löytyvän (Tylš ym. 2013, Studerus ym. 2011).

Kun koehenkilö on ollut psilositybiinin vaikutuksen alaisena niin PET-kuvantamisen avulla on havaittu, että psilositybiini näyttäisi lisäävää metaboliaa sekä lateraalisessa että mediaalisessa aivojen etuotsakuorella. Erityisesti pihtipoimun (anterior cingulus) alueella aktiivisuus on lisääntynyt (Gouzoulis-Mayfrank ym. 1999). Tämä on ristiriidassa muiden tutkimusten kanssa, jotka esittävät, että metabolia vähentyisi (Carhart-Harris ym. 2012). Katso kuva 3 (Robin L ym. 2011).



Kuva 3. Vähentynyt sentraalinen verenkierto psilositybiinin antamisen jälkeen kuvattiin fMRI:lla. Alueet, jotka ovat sinisiä, aineenvaihdunta on selvästi pienempi plaseboon verrattuna (Robin L ym. 2011)

4.2 VISUAALISET VASTEET

Aivokuoren etuotsalohkon kartoitukseen ja V1-kerroksen rakenteeseen perustuville hallusinogeenien luomille visuaalisille vasteille on esitetty useita teorioita. (Halberstadt 2015). Ovatko LSD:n vaikutukset sitten yksilön itsensä luomia eli aitoja hallusinaatioita vai ulkomaailman kuvien vääristymiä eli illuusioita? On väitetty, että LSD:n luomat visuaaliset geometriset kuviot ovat täysin illuusioita eivätkä varsinaisia hallusinaatioita. Voi olla, että visuaaliset kuviot ja kappaleet ovat harvoin täysin irrallaan havaittavissa olevista ulkomaailman ärsykkeistä. Näin ollen illuusio voisi olla parempi vaihtoehto kuin hallusinaatio. Mutta visuaalisia havaintoja voi olla jopa enemmän silloin kun silmiä pidetään kiinni. Kuitenkin illuusioiden tai hallusinaatioiden aiheuttamat visuaaliset havainnot ovat usein erittäin näyttäviä ja ne kiinnostavat usein esimerkiksi psykologeja (Purpura 1957, Evarts 1957).

Aivokuoren etuotsalohkon V1-kerroksen neurostimulaatio aktivoituu visuaalisesta ärsykkeestä. Halderstadtin (2015) esittämän teorian mukaan visuaalisten ärsykkeiden luoma V1-kerroksen neuronien stimulus vähenee hallusinogeenien vaikutuksesta ja voimistaa spontaania sisäistä aktiivisuutta.

Visuaalisia hallusinaatioita on tutkittu skitsofreenikoilla hallusinogeenien vaikutuksen alaisina (Bull 1979). Tutkimuksissa on todettu kolmen tyyppisiä hallusinaatioita. (1) Näkökentän reunahallusinaatioita (Pelkonen ym, 2014), (2) avaruudellisia epämuodostumia (Koulu ja Mervaala 2019) ja (3) yksinkertaisia animaatioita (Beck ja Bonnet 2013). On selvää, että tutkimuksia, joissa vertaillaan skitsofreenikkojen ja terveiden yksilöiden hallusinogeenivasteita tarvitaan lisää. Kuitenkin tutkimus antaa ymmärtää, että hallusinogeeneilla on eriaisteisia visuaalisia vasteita. Nämä kolmen tyyppiset hallusinaatiot voisivat olla sekoitus lisääntyntä havaintokykyä ja ajatusmaailman muutosta. Näkökentän reunahallusinaatiot ovat yleensä abstrakteja geometrisiä muotoja, joilla on samanlaisia piirteitä yksilöstä riippumatta. Toisaalta animaatiot ovat yleensä erittäin yksilöllisiä ja ne voivat olla herkempiä psykodynaamisille tekijöille (Bull 1979).

LSD:llä on monimuotoisia farmakologisia piirteitä. Visuaalisia vasteita voidaan muun muassa selittää LSD:n suurella affiniteetilla useampaan neuroransmitterisysteemin reseptoriin (Roth ym. 2002).

Yleisesti ajatellaan, että LSD:n hallusinogeneettiset vaikutukset parhaiten selittyvät LSD:n agonismilla serotoniinin 5-HT_{2A} reseptoriin (Lee ja Roth 2012). Tutkimuksissa, joissa on käytetty 5-HT_{2A}-poistogeenisiä hiiriä (knockout mice), perinteiset hallusinogeneettiset toiminnot eivät ole olleet läsnä (Gonzales-Maeso ym 2007, Keiser ym. 2009).

Mikäli LSD:n visuaaliset hallusinaatiot johtuvat 5-HT_{2A} aktivoitumisesta eivätkä muista ominaisuuksista niin voimme tutkia muiden psykogeenisten yhdisteiden, esimerkiksi psilositybiinin, vaikutusta ja soveltaa tuloksia LSD:hen. Tutkimuksia, joissa psilositybiiniä on tutkittu ihmisillä, on runsaammin kuin samanlaisia LSD:llä tehtyjä tutkimuksia.

Vaikka psykogeenisten lääkeaineiden farmakologia alkaa hahmottua niin niiden hallusinaatioita synnyttävä neurologinen mekanismi / vaikutus on yhä epäselvä. On näyttöä, että LSD:n kaltaiset hallusinogeenit voimistaisivat pyramidaalitason neuroneita aktivoimalla 5-HT_{2A}-reseptoreita (Lee ja Roth 2012, Béique ym. 2007). Glutamanerginen systeemi myös voimistuisi mikä selittyisi pyramidaali V-kerroksessa sijaitsevilla 5-HT_{2A}reseptoreilla (38). 5-HT_{2A} reseptoreita on myös löydetty GABA-välineuroneissa (Almeida ja Mengod 2007, Puig ym. 2010). Siis 5-HT_{2A} agonistit voisivat voimistaa inhibiittorista toimintaa neuroneissa enemmän kuin aikaisemmin on luultu (Weber ym. 2010).

Kokonaisuudessaan hallusinogeenien toiminta voisi perustua sekoitukselle eksitatoivaa (pyramidaalitasolla) ja inhibitorista toimintaa (GABA-välineuronit). Hallusinaatiot voivat johtua jommasta kummasta eli LSD voisi vahvistaa eksitatoivaa tai lisätä inhibitorista toimintaa.

Tutkimus (Carhart-Harris ym. 2012), jossa tutkittiin psilositybiinin hallusinogeneettisiä vaikutuksia antaa uutta tietoa. Tutkimuksen tulosten perusteella psilositybiini vähentäisi aivojen verenkiertoa ja happipitoisuutta tietyissä aivojen alueissa. Nämä alueet ovat yhdistetty hallusinogeenisiin vasteisiin. Psilositybiini vaikuttaisi heikentävän yleisesti aivojen vireyttä (Carhart-Harris ym. 2012). Kyseisen tutkimuksen mukaan heikentynyt verenkierto sekä happipitoisuus olisi yksi päätekijä hallusinaatioiden aiheuttajana. Aivoalueet, joihin kohdistui heikentynyt happipitoisuus sekä verenkierto, olivat ventraalinen ja basaalinen pihtipoimu sekä talamus. Tutkimuksen mukaan hallusinaation intensiteetti korreloi heikentyneen verenkierron kanssa (Carhart-Harris ym. 2012).

Tulokset ovat uusia ja voivat muuttaa yleisen ajattelutavan hallusinogeenistä. Kuten edellä mainittu,

on yleisesti ajateltu, että hallusinogeenien pääasiallinen hallusinaatiota synnyttävä vaikutus johtuisi pääsääntöisesti niiden eksitatioivasta toiminnasta.

Hyvä keino lähestyä LSD:n aiheuttamia visuaalisia vaikutuksia on käyttää erilaisia kuvantamismenetelmiä. Eri kuvantamismenetelmillä, kuten esimerkiksi funktionaalisella magneettikuvauksella (fMRI), voidaan tutkia aivojen aktiviteetti- ja metaboliamuutoksia LSD:n vaikutuksen alaisuudessa. Voidaan todeta, että erityisesti yksi aivoalue, joka on tärkeässä roolissa, on mediaalinen etuotsalohko (pihtipoimu) (Carhart-Harris ym. 2012). Tämän lisäksi kiinnostavia kohdealueita ovat pienemmät alueet päälakilohkossa kuten päälakilohko ja erityisesti basaalin pihtipoimu sekä lateraalinen basaalin päälakilohko (Carhart-Harris ym. 2012).

EEG:n sekä MEG:n (aivomagneettikäyrä) vähentynyt aktiivisuus on selvästi havaittu ominaisuus. EEG:n alfa-aallon voimakkuus korreloi aivojen glukoositasojen kanssa (Nichols 2004). Tutkimuksissa, joissa on mitattu sekä happipitoisuutta että EEG:tä, löydettiin negatiivinen korrelaatio happipitoisuuden sekä alfa-aallon välillä etuotsalohkossa että aivojen visuaalisilla alueilla (Goldman ym. 2002, Laufs ym. 2003)

LSD:n visuaaliset vaikutukset selittyvät ainakin osaltaan aivojen näköalueiden aktiivisuuden nousulla sekä muiden alueiden aktiivisuuden laskulla. Visuaalisia kuvia nähdään tyypillisesti sekä silmät kiinni että auki. Visuaaliset havainnot silmien ollessa kiinni (hallusinaatiot) ovatkin yleensä merkittävimpiä kuin silmät auki tehdyt havainnot, sillä muita häiriötekijöitä on tällöin vähemmän. Hallusinaatioiden tuottaminen ei siis häiriinny ulkomaailman näköärsykkeillä (Riba ym. 2001). Tämä tukee sitä käsitystä, että visuaaliset näköhavainnot ovat suurilta osin aitoja hallusinaatioita eli harhoja eivätkä realististen näköhavaintojen vääristymiä eli illuusioita.

Aktiivisuuden nousu näkö- ja näköassosiaatioalueilla selittää aistien sekoittumisen sekä eri aistimusten epävakaudet (Riba ym. 2001, Riba ym. 2004). LSD:n synnyttämässä hallusinaatioissa voitaisiin siis nähdä muotojen ja muiden aistien luomia sekoituksia.

EEG:tä on myös tutkittu kroonisilla LSD:n käyttäjillä, jotka kärsivät tarkkaavaisuushäiriöstä. Tutkimuksessa havaittiin sekä takaraivolohkolla lisääntyntä aktiivisuutta että etuosissa vähentynyttä aktiivisuutta. Tämä tukee käsitystä, että LSD vaimentaisi muita alueita kuin näkö- ja näköassosiaatioalueita (Alonso ym. 2015)

4.3 SUBJEKTIIVISEEN VASTEeseen VAIKUTTAVIA TEKIJÖITÄ

Yksilön saamat visuaaliset ja hallusinogeneettiset vasteet LSD:stä ovat aina yksilöllisiä. Väitetään, että suurin osa hallusinaatioista ja niiden eroavaisuuksista johtuvat ei-farmakologisista tekijöistä. Kuten aikaisemmin on mainittu ”set ja setting” ovat tärkeä osa vasteiden saamisessa. ”Set” tarkoittaa yksilön valmistautumista (muun muassa persoonallisuutta ja tunnetilaa). ”Setting” taas viittaa fyysiseen, sosiaaliseen ja kulttuuriseen ympäristöön, jossa lääkeainetta käytetään. Vaikka ”set ja setting” vaikuttavat muidenkin aineiden vasteisiin niin niillä on erityisen voimakas vaikutus hallusinogeneettisiin lääkevasteisiin. Farmakologiset tekijät vaikuttavat ei-farmakologisiin tekijöihin. Ei-farmakologisista tekijöistä ei ole kuitenkaan riittävästi tutkimustietoa, jotta voitaisiin varmuudella todeta millä mekanismilla tai vahvuudella se korreloi vasteeseen. Voimme kuitenkin olettaa, että nämä vaikuttavat (Studerus ym. 2012).

Useissa tutkimuksissa todetaan, että psykedeelien vasteet riippuvat tietyssä määrin yksilön persoonallisuudesta sekä henkisistä voimavaroista. Psilosybiinin vaste-eroavuudet ovat nähtävästi enemmän yhteydessä farmakologisiin vasteisiin kuin LSD:n tapauksessa. Psilosybiinin vasteet johtuvat kortikaalisesti sijoittuneista 5-HT_{2A} reseptoreista ja niiden eroavaisuuksista sillä kortikaali-alue on nähtävästi pääsääntöinen hallusinogeenien toiminta-alue. Vaikka ”set ja setting” voivat olla tärkeässä rooliissa hallusinaatioiden syntymisessä niin muut serotoniinin reseptori-alatyypit (esimerkiksi 5-HT₁, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, ja 5-HT₇) sekä eri neurotransmitteri systeemit (glutamaatti ja noradrenaliini) voivat myös vaikuttaa klassisten hallusinaatioiden sekä yksilöiden erilaisten vasteiden syntyyn. Voidaan todeta, että hallusinogeenien, erityisesti psilosybiinin, vaste on annosriippuvainen, mutta ”set ja setting” vaikuttavat suuresti yksilöiden vaste-eroihin (Studerus ym. 2012).

On myös ehdotettu, että psykedeeliset vasteet voisivat olla epäsuoria ja eräiltä osin ei-farmakologisia ja käyttökontekstiin liittyviä. Toisin sanoen lääkeaineen käyttäminen ei olisi edes välttämätöntä visuaalisten vasteiden syntymiseen. Hyödylliset vaikutukset hallusinogeeniestä eivät siis tulisikaan lääkeaineesta itsestään vaan ainoastaan niiden herättämistä henkisistä kokemuksista. Henkisillä kokemuksilla tarkoitetaan tässä erilaisia oivalluksia, ymmärryksiä ja ahaa-elämyksiä. Esimerkiksi jotkut tiibetiläiset munkit pääsevät meditaation avulla samanlaiseen transkendenttiseen mielihyvän tilaan kuin psilosybiinin käyttäjät. Hekin voivat kokea mahdollisesti visuaalisia havaintoja. Tämä tukisi

käsitystä, että visuaaliset hallusinaatiot olisivat ”luonnollisia” eivätkä lääkeaineiden keinotekoisia vasteita. Ovathan ihmiset käyttäneet eri kulttuureissa mitä oudompia keinoja laajentaakseen tietoisuuttaan muun muassa rukoilemalla, tanssimalla ja juhlimalla (Macready 2012).

5 POHDINTA

Klassisten psykedeelien kuten LSD:n ja psilosybiinin toimintamekanismit ovat monimutkaisia. Monet tekijät LSD:n farmakologiasta ovat yhä epäselviä ja lisää tutkimusta tarvitaan. LSD vaikuttaa sekä visuaaliseen että analyyttiseen hahmottamiseen. LSD:n mahdollisesti luomat visuaaliset hallusinaatiot ovat näyttäviä ja ne ihmetyttävät sekä tutkijoita että yksityishenkilöitä. LSD vaikuttaa moneen neurotransmitterisysteemiin keskushermostossa sekä eksitatoivisesti että inhiboivasti. LSD:n saamiin vasteisiin vaikuttaa erityisen paljon ”set ja setting”, jossa lääkeaine saadaan elimistään. LSD:stä saamat vasteet ovat erittäin yksilöllisiä. Visuaaliset näköharhat ovat sekoituksia eri aistien saamista havainnoista. Hallusinaatiot ja erityisesti LSD:lle ominaiset monimutkaiset geometriset kuviot voivat olla aitoja näköharhoja, ulkomaailman vääristymiä eli illuusioita tai näiden sekoituksia. Aivojen niillä alueilla, joissa tapahtuu suurin osa näkö- ja näköassosiaatioista, metabolia kiihtyy LSD:n vaikutuksesta kun taas muilla alueilla aineenvaihdunta hidastuu.

Hypoteesini oli, että LSD:n visuaaliset vasteet voidaan selittää reseptoreiden ja näiden vasteiden avulla. Aivojen kuvantamistutkimusten tulokset tukevat hypoteesiani visuaalisten vasteiden syntymekanismeista tunnettujen hermoratojen ja näköassosiaatioalueiden kautta. Kirjallisuus ei kuitenkaan tukenut selitystä, että tämä olisi riittävä mekanismi. Aivokuvannusmenetelmät viittaavat myös huomattaviin muutoksiin aivojen toiminnassa. Esimerkiksi psilosybiini vähentää aivojen verenkiertoa ja happipitoisuutta tietyissä aivojen alueissa. Näin ollen vasteet syntyvät laajemmalla tasolla verkostovaikutuksina.

On paljon tärkeitä tekijöitä sekä muita yksilöllisiä eroavaisuuksia, jotka vaikuttavat visuaaliseen hahmottamiseen. Visuaalisiin hallusinaatioihin vaikuttavat erityisen paljon useat eri ei-farmakologiset tekijät. Voidaan siis myös todeta tutkimusjulkaisujen perusteella, että ei-farmakologisilla tekijöillä on havaittavaa vaikutusta siihen, etteivät visuaaliset vasteet selity pelkillä reseptorivasteilla.

Kyseessä on haastavasti määriteltävä reduktio-ongelma, joka liittyy kaikkiin keskushermostoon vaikuttaviin lääkkeisiin ja niiden vaikutusmekanismien selvittämiseen. Hallusinaatioiden syntymistä ja muodostumista täytyy tutkia lisää, jotta ymmärrämme niihin vaikuttavat tekijät.

Kirjallisuuskatsauksessani käytin tutkimuksia, jotka ovat yksityishenkilöille maksuttomia. Maksullisen aineiston käyttö olisi mahdollistanut kattavamman aineiston hyödyntämisen. Rajauksen vuoksi katsaus kattoi vain tutkimukset vuoteen 2015 saakka, jonka jälkeen on saatu uutta tietoa nimenomaan aivokuvannusmenetelmien kautta.

LSD:hen liittyvät tutkimusaiheet muodostavat tärkeän tutkimusalueen kun halutaan tutkia tietoisuutta ja löytää uusia lähestymiskeinoja muun muassa psykoterapian kehitystyön avuksi. LSD:tä on toistaiseksi tutkittu suhteellisen vähän, joka johtuu osittain sen 1960-luvulta lähtöisen olevasta kriminalisoinnista sekä yleisestä kielteisestä asenteesta. Kirjallisuusselvityksen aineiston pohjalta muodostunut käsitykseni on, että LSD ja sen vaikutusmekanismien tutkiminen muodostaa edelleen mielenkiintoisen ja haastavan tutkimuksellisen aihealueen.

6 LÄHDELUETTELO

Abraham Henry David, M.D., Andrew M. Aldridge, M.B., Ch.B., and Prashant Gogia, M.B., B.S.: The Psychopharmacology of Hallucinogens (1996)

Alonso Joan Francesc, PhD; Sergio Romero, PhD; Miquel Àngel Mañanas, PhD; Jordi Riba: Serotonergic Psychedelics Temporarily Modify Information Transfer in Humans, 2015

Almeida de J, Mengod G: Quantitative analysis of glutamatergic and GABAergic neurons expressing 5-HT(2A) receptors in human and monkey prefrontal cortex, 2007

Béique JC, Imad M, Mladenovic L, Gingrich JA, Andrade R: Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex, 2007

Bull Schizophr: Visual hallucinations during hallucinogenic experience and schizophrenia, 1979

Beck, Bonnet N: The substance experience, a history of LSD [Article in French] abstract, 2013

Carhart-Harris RL, et al : Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin, 2012

Charles D. Nichols and Elaine Sanders-Bush: Serotonin Receptor Signaling and Hallucinogenic Drug Action, 2001

Elkes J, Elkes C, Bradley PB: The effect of some drugs on the electrical activity of the brain and on behaviour , 1954

Erlander MG, Lovenberg TW, Baron BM, de Lecea L, Danielson PE, Racke M, Slone AL, Siegel BW, Foye PE, Cannon K: Two members of a distinct subfamily of 5-hydroxytryptamine receptors differentially expressed in rat brain, 1993

Evarts, A.V: A review of the neurophysiological effects of lysergic acid diethylamide (LSD) and other

psychotomimetic agents, 1957

González-Maeso J, et al: Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior, 2007

Goldman RI, Stern JM, Engel J, Cohen MS: Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm, 2002

Gouzoulis-Mayfrank E, Schreckenberger M, Sabri O, Arning C, Thelen B, Spitzer M, Kovar K A, Hermle L, Bull U, et al: Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled PET study with [¹⁸F]-FDG, 1999

Glennon RA, Titeler M, McKenney JD: Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents, abstract, 1984

Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., et al: Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study, 2004

Halbertstadt Adam. L.: Recent Advances in the Neuropsychopharmacology of Serotonergic Hallucinogens, 2015

Hermle L, Funfgeld M, Oepen G, Botsch H, Borchardt D, Gouzoulis E, Fehrenbach RA, Spitzer M. : Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: Experimental psychosis as a tool for psychiatric research, 1992

Hyeong-Min Lee and Bryan L. Roth.: Hallucinogen actions on human brain revealed, 2012

Jakab RL, Goldman-Rakic P: 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: Possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites, 1998

Kelly H. Peter, Leslie L. Iversen: LSD as an agonist at mesolimbic dopamine receptors, 1975

Keiser MJ, et al.: Predicting new molecular targets for known drugs, 2009

Koulu ja Mervaala: Farmakologia ja toksikologia, 2019

Laufs H, Kleinschmidt A, Beyerle A, Eger E, Salek-Haddadi A, Preibisch C, Krakow K: EEG-correlated fMRI of human alpha activity, 2003

Lovenberg TW, Erlander MG, Baron BM, Racke M, Slone AL, Siegel BW, Craft CM, Burns JE, Danielson PE, Sutcliffe JG.: Molecular cloning and functional expression of 5-HT1E-like rat and human 5-hydroxytryptamine receptor genes, 1993

Macready N.: Opening doors of perception: psychedelic drugs and end-of-life care, 2012.

Marona-Lewicka D, Kurrasch-Orbaugh DM, Selken JR, Cumbay MG, Lisnicchia JG, Nichols DE: Re-evaluation of lisuride pharmacology: 5-HT1a receptor-mediated behavioral effects overlap its other properties in rats, 2002

Martin-Ruiz R, Puig MV, Celada P, Shapiro DA, Roth BL, Mengod G, Artigas F.: Control of serotonergic function in medial prefrontal cortex by serotonin2A receptors through a glutamate-dependent mechanism, 2001

McGlothlin WH, Cohen S, McGlothlin MS: Long lasting effects of LSD on normal, 1967

Monsma FJ Jr, Shen Y, Ward RP, Hamblin MW, Sibley DR.: Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs, 1993

Nichols David E: Hallucinogens; Pharmacology & Therapeutics 101, 2004

Palenicek, T., Fujakova, M., Brunovsky, M., et al.: Behavioral, neurochemical and pharmacology-EEG profiles of the psychedelic drug 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in rats, 2013

Pelkonen Olavi; Ruskoaho Heikki ym.: Lääketieteellinen Farmakologia ja toksikologia, 2014

Purpura, D.P.: Experimental analysis of the inhibitory action of lysergic acid diethylamide on cortical dendritic activity, 1957

Puig MV, Watakabe A, Ushimaru M, Yamamori T, Kawaguchi Y: Serotonin modulates fast-spiking interneuron and synchronous activity in the rat pre- frontal cortex through 5-HT1A and 5-HT2A receptors, 2010

Roth BL, et al.: A potent naturally occurring nonnitrogenous kappa opioid selective agonist, 2002

Robin L. Carhart-Harris, David Erritzoe, Tim Williams, James M. Stone, Laurence J ym.: Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin, 2011

Riba J, Rodríguez-Fornells A, Urbano G, Morte A, Antonijoan R, Montero M, Callaway JC, Barbanoj MJ: Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers, 2001

Riba J, Anderer P, Jané F, Saletu B, Barbanoj MJ: Effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography, 2004

Russell R. Monroe, M.D, and Robert G. Heath, M.D: Effect of Lysergic acid and various derivatives on depth and cortical electrograms, 1961

Sanders-Bush E, Burris KD, Knoth K.: Lysergic acid diethylamide and 2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine and partial agonists at serotonin receptors linked to phosphoinositide hydrolysis, 1988

Sokoloff L, Perlin S, Kornetsky C, Kety SS.: The effects of d-lysergic acid diethylamide on cerebral circulation and overall metabolism, 2014

Studerus, Kometer, Hasler, Vollenweider: Acute, subacute and long-term subjective effects of

psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies, 2011

Studerus Erich, Alex Gamma, Michael Komater, Franz X. Vollenweider: Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers, 2012

Strassman RJ. : Adverse reactions to psychedelic drugs: A review of the literature, 2008

Torsten Passie, Juergen Seifert, Udo Schneider & Hinderk M. Emrich.; The pharmacology of psilocybin, 2002

Torsten Passie, John H. Halpern, Dirk O. Stichtenoth, Hinderk M. Emrich & Annelie Hintzen: The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review, 2008

Tylš, Páleníček, Horáček Psilocybin-summary of knowledge and new perspectives, 2013

Vollenweider FX, Geyer MA: A systems model of altered consciousness: Integrating natural and drug-induced psychoses, 2001

Vollenweider FX, Vontobel P, Hell D, Leenders KL: 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man—A PET study with [¹¹C]raclopride, 1995

Wang J, Rao H, Wetmore GS, Furlan PM, Korczykowski M, Dinges DF, Detre JA: Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress, 2005

Weber ET, Andrade R: Htr2a gene and 5-HT(2A) receptor expression in the cerebral cortex studied using genetically modified mice, 2010

Winter JC, Eckler JR, Rabin RA: Serotonergic/glutamatergic interactions, The effects of mGlu2/3 receptor ligands in rats trained with LSD and PCP as discriminative stimuli, 2004

