

Psilosybiinin vaikutus neuroplastisiteettiin

Kandidaatintutkielma

Pietu Anttonen

Emma Ylönen

Ohjaaja: Jukka Leppänen

Psykologian ja logopedian laitos, Psykologia

Turun yliopisto

15.5.2024

Turku

Kandidatutkielma

Oppiaine: Psykologia

Tekijät: Pietu Anttonen ja Emma Ylönen

Otsikko: Psilosybiinin vaikutus neuroplastisiteettiin

Ohjaaja: Jukka Leppänen

Sivumäärä: 19 sivua

Päivämäärä: 15.5.2024

Viime vuosina tieteellisessä tutkimuksessa on kasvavassa määrin kiinnostuttu serotonergisen järjestelmän kautta vaikuttavien aineiden, niin kutsuttujen klassisten psykedeelien, mahdollisesta terapiakäytöstä eri mielenterveyden häiriöiden hoidossa. Erityisesti eräissä sienilajeissa esiintyvän psilosybiinin tutkimus on lisääntynyt sen verrattain lyhyen vaikutusajan takia. Yhdeksi psilosybiinin keskeisimmistä hoitomekanismeista on arveltu lisääntynyttä neuroplastisiteettia. Kokeellista tutkimusta aiheesta on kertynyt jo jonkin verran erityisesti muutaman viime vuoden aikana, mutta aineisto on heterogeenistä ja tuloksia kokoavaa katsausta aiheesta ei ole tehty.

Tutkimus toteutettiin systemaattisena kirjallisuuskatsauksena ja sen tarkoituksena oli tarkastella psilosybiinin vaikutusta struktuuralliseen neuroplastisiteettiin solu- ja molekyyalitasolla eläin- ja ihmistutkimuksissa. Katsaukseen valikoitui 14 artikkelia.

Tutkimuksissa havaittiin viitteitä neuroplastisiteetin lisääntymisestä dendritogeneesin, synaptogeneesin sekä plastisiteetin kannalta keskeisten välittömien varhaisgeenien transkription muutosten tasoilla. Neurogeneesiä ja veren plasman BDNF-pitoisuutta mittaamalla ero havaittiin vain yksittäisissä tutkimuksissa, mutta pääasiassa ei havaittu efektiä.

Psilosybiinin neuroplastogeeniset vaikutukset voivat olla kliinisesti merkittäviä, koska lisääntynyt plastisiteetti voi helpottaa muutoksen tekemistä sellaisten mielenterveyden häiriöiden hoidossa, joissa jumiutuneet ajattelu- ja käyttäytymismallit aiheuttavat haittaa ja ylläpitävät oireita. Lisää tutkimusta aiheesta kuitenkin tarvitaan varsinkin ihmisillä.

Avainsanat: psilosybiini, neuroplastisiteetti

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
1.1	Psilosybiini	4
1.2	Neuroplastisiteetti ja sen mittarit	5
1.2.1	Aivoperäinen hermokasvutekijä (BDNF)	6
1.2.2	Geenitranskription muutokset	6
1.2.3	Neurogeneesi	7
1.2.4	Dendritogeneesi	7
1.2.5	Synaptogeneesi	7
1.3	Tutkimuskysymys	8
2	Menetelmät	9
2.1	Tutkimuksen aineisto	9
2.2	Arviointimenetelmät	10
3	Tulokset	12
3.1	Neurogeneesi	12
3.2	Dendritogeneesi	13
3.3	Geenitranskription muutokset	13
3.4	Proteiinisynteesi	13
3.4.1	Aivoperäinen hermokasvutekijä (BDNF) ja mTOR-proteiini	14
3.4.2	Serotonergiset reseptorit	14
3.4.3	Glutamitergiset reseptorit	14
3.4.4	Dopaminergiset reseptorit	15
3.4.5	Vesikkeliproteiinit	15
4	Pohdinta	18
4.1	Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset	19
4.2	Jatkotutkimus- ja sovellusehdotukset	20
4.3	Lopuksi	22
	Lähteet	23
	Liitteet	31

1 Johdanto

Klassisiksi psykedeeliksi kutsutaan alkaloideja, joiden pääasialliset vaikutukset syntyvät aivojen serotonergisten 5-HT-2A-reseptorien aktivoinnista (Kelmendi ym., 2022). Niihin luetaan muun muassa ergot-jyväsienestä kemiallisesti johdettu LSD, eräissä kaktuslajeissa esiintyvä meskaliini, tietyistä kasveista valmistettu ayahuasca ja eräissä sienilajeissa esiintyvä psilositybiini. Serotonergisten psykedeelien akuutteihin psykoaktiivisiin vaikutuksiin kuuluvat voimakkaat muutokset kognitiossa, mielialassa ja aistihavaitsemisessa.

Viime vuosina on kasvavassa määrin kiinnostuttu psykedeelien potentiaalista useiden mielenterveyden häiriöiden, kuten masennuksen ja ahdistuksen (Muttoni ym., 2019) sekä addiktioiden (Barnett & Weleff, 2022), hoidossa. Puhutaankin psykedeelitutkimuksen ”renessanssista” (Nutt, 2019). Tutkimusta aiheesta on toistaiseksi melko vähän, mutta tähänastiset tulokset ovat lupaavia. Psykedeelit ovat tutkimuksissa olleet turvallisia sekä hoitovaste on ollut hyvä ja kestoltaan ainakin viikkoja tai kuukausia vain 1–3 hoitokerran jälkeen (Andersen ym., 2021).

1.1 Psilositybiini

Kiinnostus kaikkien serotonergisten psykedeelien tutkimusta kohtaan on lisääntynyt viime vuosina (Rhee ym., 2023), mutta erityisesti psilositybiinin tutkimus on perusteltavissa sen verrattain lyhyen vaikutusajan takia. Psilositybiinin akuutit vaikutukset kestävät annoksen mukaan noin 5–6 tuntia, kun taas esimerkiksi LSD:n noin 7–11 tuntia ja meskaliinin jopa 10–11 tuntia (Holze ym., 2024). Täten, verrattuna muihin serotonergisiin psykedeelisiin, psilositybiiniavusteinen terapia ja sen tutkimus ovat ajallisesti resurssitehokkaampia ja lisäksi tutkimus- ja hoitokäynteihin on helpompi sitoutua.

Eniten näyttöä on saatu psilositybiinin käytöstä masennuksen hoidossa (Watford & Masood, 2024). Viime vuonna Australia jopa laillisti psilositybiiniavusteisen terapian hoitoresistentin masennuksen hoidossa (Pyy & Bjurström, 2023). Myös kliiniset tutkimukset psilositybiinin käytöstä alkoholiriippuvuuden hoidossa ovat edenneet, ja tutkimusta toteutetaan tällä hetkellä myös Suomessa (A-klinikka Oy, 2024). Euroopan unionikin päätti hiljattain rahoittaa tutkimusta, jossa tutkitaan eteneviä parantumattomia sairauksia sairastavien potilaiden psykologisten oireiden helpottamista psilositybiinin avulla (Neef, J., 2024).

Psilosybiinin ja muiden psykedeelien yhdeksi keskeisimmistä hoitomekanismeista on arveltu lisääntyntä neuroplastisiteettia (Grieco ym., 2022). Neuroplastisiteetilla tarkoitetaan aivojen kykyä muovautua kasvun ja uudelleenjärjestäytymisen kautta vuorovaikutuksessa ympäristön kanssa. Koska moniin mielenterveyden häiriöihin liittyy jumiutuneita ja haitallisia ajattelu- ja käyttäytymismalleja, voi lisääntynyt plastisuus olla hyväksi niiden hoidossa keskustelumuotoisen terapian kanssa. Kohonnut plastisiteetti on tyypillistä kehityksen varhaisvaiheissa, mutta se vähenee iän myötä. Psilosybiinin ja muiden psykedeelien on arveltu ikään kuin avaavan plastisiteetin ikkunan, jonka aikana ongelmiin voidaan puuttua kehittyneissä aivoissa uudelleen. Serotonergisellä järjestelmällä on paljon yhteyksiä aivoperäisen hermokasvutekijän (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) järjestelmän kanssa (Kraus ym., 2017), ja psykedeelien pohjimmaisena neuroplastogeenisenä mekanismina vaikuttaisi olevan niiden sitoutuminen tropomyysiinikinaasi B-reseptoreihin (TrkB), jotka ovat BDNF-järjestelmässä keskeisimpiä reseptoreja (Moliner ym., 2023).

Klassisten psykedeelien vaikutusta neuroplastisiteettiin on tutkittu erilaisia mittareita ja erityisesti eläinmalleja käyttäen. Aiheesta on tehty myös systemaattinen katsaus (de Vos ym., 2021), mutta tutkimusta on tullut huomattavasti lisää muutaman viime vuoden aikana. Lisäksi systemaattista katsausta, joka on rajattu ainoastaan psilosybiinin neuroplastogeenisiin vaikutuksiin, ei ole tehty. Spesifisti psilosybiiniin keskittyvä katsaus on perusteltu paitsi resurssitehokkuuden ja hoitomyöntyvyyden takia myös siksi, että vaikka eri serotonergisten psykedeelien neurokemialliset profiilit ovat samankaltaisia, on niissä myös eroja (Holze ym., 2024). Tässä tutkimuksessa siis tarkastelemme, miten juuri psilosybiini vaikuttaa neuroplastisiteettiin tuoreimman tutkimuksen valossa.

1.2 Neuroplastisiteetti ja sen mittarit

Muistin, oppimisen ja adaptiivisen käyttäytymisen voidaan käytännössä katsoa olevan ylimmän tason neuroplastisiteetin ilmentymiä (Gulyaeva, 2017). Nämä toiminnot perustuvat alempana hierarkiassa oleviin hermoverkkojen ja synaptisen tason plastisiteettiin. Näiden voidaan ajatella olevan toiminnallista plastisiteettia, sillä ne ovat riippuvaisia hermosolujen välisten yhteyksien muodostumisesta ja aktivaatiosta. Toiminnallisen plastisiteetin pohjalla taas on struktuurallinen plastisiteetti, johon voidaan lukea solu- ja molekyylitason muutokset. Solutasolla kyse on neurogeneesistä ja dendritogeneesistä. Molekyylit ja niiden välinen vuorovaikutus taas muodostavat pohjan kaikille ylemmän tason neuroplastisiteetin ilmentymille vaikuttamalla uusien solujen syntyyn, niiden morfologiaan ja solujen välisiin

yhteyksiin. Molekyylitason plastisiteettia täten ovat muutokset signalointireiteissä, geenitranskriptiossa ja proteiinisynteesissä.

Myös molekyylitason plastisiteetti voidaan käsittää hierarkisena siten, että alemman tason muutokset vaikuttavat ylempään tasoon. Pohjana ovat signalointimolekyylien muutokset, jotka modifioivat signalointireittejä, ja sitä kautta vaikuttavat myös geenitranskriptioon. Plastisiteettiin liittyvien geenien ilmentymisen muutokset voivat taas vaikuttaa proteiinisynteesiin, kuten esimerkiksi uusien reseptorien muodostumiseen. Reseptorit taas vaikuttavat synaptiseen plastisiteettiin.

Osaa plastisiteetin tasoista voidaan tutkia elävillä ihmisillä, kuten BDNF:n pitoisuutta veressä (esim. Becker ym., 2021), kun taas osaa vain *post mortem* eläinmalleilla, kuten reseptoritiheyttä (esim. Raval ym., 2021).

1.2.1 Aivoperäinen hermokasvutekijä (BDNF)

Aivoperäinen hermokasvutekijä (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) on neuroplastisiteetin kannalta keskeinen proteiini ja välittäjäaine (Kowiański ym., 2018). BDNF osallistuu neuro- ja synaptogeneesin sekä hermosolujen säilymisen säätelyyn toimimalla signalointimolekyylinä niitä säätelevillä signalointireiteillä. Signalointireitit ovat kemiallisten reaktioiden sarjoja, joiden avulla eri molekyylit yhdessä säätelevät solujen toimintaa. Ne ovat siis käytännössä solujen viestintäjärjestelmiä. BDNF ylittää aivo-veriesteen nopeasti (Pan ym., 1998) ja on siis myös verenkierrossa. Sen pitoisuutta voidaankin mitata aivojen ja selkäydinnesteen lisäksi perifeerisessä verinäytteestä. BDNF-tasojen on havaittu olevan masentuneilla matalampia kuin terveillä kontrolleilla (Brunoni ym., 2008). Monet masennuslääkkeet, kuten SSRI-lääkkeet (serotoniinin takaisinoton estäjät) lisäävät BDNF:n määrää (Zhou ym., 2017). Myös estrogeeni on yhteydessä BDNF:ään (Carbone & Handa, 2013; Scharfman & MacLusky, 2006).

1.2.2 Geenitranskription muutokset

Signalointimolekyylit, kuten BDNF, vaikuttavat solujen välisiin ja solujen sisäisiin signalointireitteihin. Signalointimolekyylien muutokset taas voivat suoraan laukaista muutoksia välittömien varhaisgeenien (engl. *immediate early genes*, IEG) ilmentymisessä (Minatohara ym., 2016). Jotkut IEGt, kuten Arc ja Fos, koodaavat proteiineja, jotka

vaikuttavat olevan keskeisiä muistijäljen muodostumisen ja synaptisen plastisiteetin kannalta. Siten ne vaikuttavat välillisesti myös neuroplastisiteetin ylimpiin tasoihin, kuten oppimiseen. Tiettyjen välittömien varhaisgeenien ilmentymistä ja niiden koodaamia proteiineja voidaan siten pitää eräänlaisina neuroplastisiteetin markkereina. Näitä proteiineja ilmentävät hermosolut pystytään merkkamaan ja siten tutkimaan muutoksia geenitranskriptiossa.

1.2.3 Neurogeneesi

Neurogeneesillä tarkoitetaan uusien hermosolujen syntymistä. Aikuisilla neurogeneesiä on havaittu vain muutamalla aivoalueella, kuten hippokampukseen kuuluvassa pykäläpoimussa (engl. *dentate gyrus*) (Ehninger & Kempermann, 2008). Uudet hermosolut syntyvät kantasoluista, erilaistuvat esisoluiksi, jakautuvat nopeasti ja lopulta usean vaiheen jälkeen osa soluista kypsyy varsinaisiksi toimiviksi hermosoluiksi, jotka liittyvät hermoverkkoihin. Neurogeneesiä voidaan mitata käyttämällä aineita, jotka merkkavat vain tietyssä kehitysvaiheessa olevat uudet hermosolut (Kuhn ym., 2016). Nämä solut voidaan laskea menetelmän mukaan joko *post mortem* tai esimerkiksi magneettikuvantamisen avulla *in vivo*.

1.2.4 Dendritogeneesi

Dendritogeneesiä on hermosolujen dendriittien eli tuojahaarakkeiden synty, kasvu ja haaroittuminen (Runge ym., 2020). Aktivaation määrästä riippuen dendriittien haaroja karsiutuu ja muodostuu läpi elämän, vaikkakin aikuisilla haaroittuminen on vähäisempää kuin lapsuudessa ja nuoruudessa. Dendritogeneesiä voidaan tarkastella samankaltaisin menetelmin kuin neurogeneesiäkin (esim. Shao ym., 2021). On olemassa myös merkkiaineita, joiden avulla saadaan eroteltua uudet haarakkeet vanhoista.

1.2.5 Synaptogeneesi

Synaptogeneesillä tarkoitetaan uusien synapsien muodostumista hermosolujen välille (Petzoldt & Sigrist, 2014). Toiminnallisella tasolla synaptiset muutokset ovat siis hermosolujen välisten yhteyksien vahvistumista (engl. *long-term potentiation*, LTP) tai heikkenemistä (engl. *long-term depression*, LTD) aktivaation määrän seurauksena. Hermoverkkoja ja hermosolujen välisiä yhteyksiä voidaan tutkia esimerkiksi funktionaalisen magneettikuvantamisen (fMRI) avulla, mutta toistomittausten reliabiliteetti on heikko (Knodt ym., 2023). Siksi päädyimme rajaamaan tällaiset tutkimukset katsauksen ulkopuolelle ja keskittymään strukturaalisen tason muutoksiin.

Strukturaalisella tasolla synaptogeneesiä taas voidaan mitata esimerkiksi synaptisen vesikkeliproteiini 2A:n (SV2A) avulla (Mendoza-Torreblanca ym., 2013). Synaptiset vesikkelit ovat presynaptisessa hermosolussa olevia rakkuloita, jotka sisältävät välittäjäaineita. Näitä proteiineja on kaikissa hermosoluissa. SV2A taas on synaptisen vesikkelin yksi isoformi, joka pystytään merkkamaan ja täten tutkimaan synapsien tiheyttä joko *post mortem* tai PET-kuvantamisen avulla *in vivo*.

Myös välittäjäaineita sitovien uusien reseptorien muodostumista voidaan pitää jonkinlaisena synaptogeneesin markerina, joka tosin kertoo muutoksista vain tutkittavana olevan välittäjäaineen järjestelmässä (Petzoldt & Sigrist, 2014). Toimivien reseptorien lisääntymistä voidaan tutkia tietyn tyyppisiin reseptoreihin sitoutuvien radioaktiivisten aineiden avulla.

1.3 Tutkimuskysymys

Tässä systemaattisessa katsauksessa tutkimuskysymyksemme siis oli, vaikuttaako psilosybiini strukturaaliseen neuroplastisiteettiin solu- ja molekyyllitasolla eläin- ja ihmistutkimuksissa. Hypoteesimme oli, että psilosybiini lisää neuroplastisiteettia ainakin joillakin mittareilla mitattuna.

2 Menetelmät

2.1 Tutkimuksen aineisto

Tutkimus toteutettiin systemaattisena kirjallisuuskatsauksena. Tietokantahaku tehtiin 2.2.2024 PubMed, APA PsycINFO, Web of Science ja ProQuest Central -tietokannoissa. Tuloksia ei rajattu ajallisesti. Hakutulokset rajattiin otsikoihin ja abstrakteihin. Lisäksi ProQuest Centralissa tulokset rajattiin peer-reviewed -filterillä.

Artikkelien sisäänottokriteerit olivat: 1) tutkimuksessa on tutkittu psilosybiinin tai sen aktiivisen aineenvaihduntatuotteen, psilosiinin, vaikutusta neuroplastisiteettiin, 2) tutkittavana on nisäkkäitä, 3) tutkimuksessa on käytetty mittarina jotain struktuurallisen neuroplastisiteetin biomarkkeria ja 4) tutkimus on saatavilla englannin kielellä. Artikkeleille ei ollut erillisiä poissulkukriteereitä.

Hakulausekkeessa käytettiin seuraavia hakusanoja: (neuroplasti* OR neuroplastogen* OR psychoplastogen* OR "neuronal plasticity" OR "functional neuroplasticity" OR "Neuronal Plasticity" OR "structural neuroplasticity" OR "spine density" OR "receptor density" OR "synaptic density" OR "axonal arbor" OR "axonal arbour" OR neuritogen* OR synaptogen* OR "synapse formation" OR neurogen* OR BDNF OR "dendritic arborization" OR "dendritic arborisation" OR proliferation OR maturation OR survival OR migration OR "neuronal migration") AND (psiloc*). Tarkemmat tietokantakohtaiset hakulausekkeet ovat Liitteessä 1.

Hakutuloksena artikkeleita löytyi tietokannoista yhteensä 350, joista jäljelle jäi kaksoiskappaleiden poiston jälkeen 206. Nämä artikkelit käytiin läpi sisäänottokriteerit huomioiden. Aluksi artikkelit käytiin läpi niiden otsikoiden ja abstraktien perusteella. Tämä vaihe suoritettiin sokkoutuksella niin, että kaksi sisäänottokriteereihin tutustunutta henkilöä kävivät artikkelit itsenäisesti läpi ja merkkasivat jokaisen artikkelin joko katsaukseen sisällytettäväksi, mahdollisesti sisällytettäväksi tai pois suljettavaksi. Tämän jälkeen sokkoutus poistettiin ja artikkelit, joita ei yksimielisesti joko valittu katsaukseen sisällytettäväksi tai pois suljettaviksi, käytiin läpi yhdessä keskustellen uudestaan otsikoiden ja abstraktien perusteella. 183 artikkelia suljettiin yksimielisesti pois ja vielä kolme artikkelia suljettiin pois tarkemman keskustelun jälkeen. Lopuista artikkeleista 11 otettiin mukaan kokonaistekstien tarkasteluun yksimielisesti ja tarkemman keskustelun jälkeen vielä yhdeksän

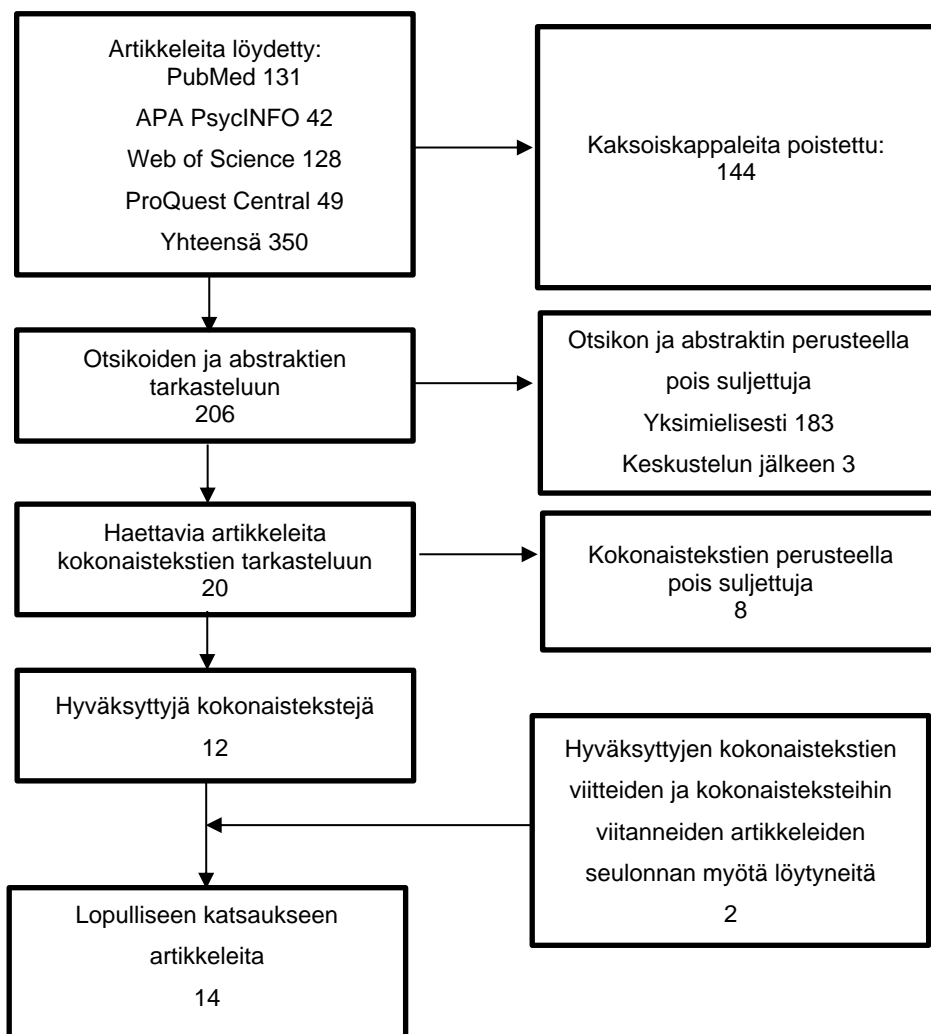
artikkeliä lisää. Kokonaisuudessaan siis otsikoiden ja abstraktien perusteella suljettiin pois 186 artikkeliä ja kokonaistekstien tarkasteluun otettiin 20 artikkeliä, joista katsaukseen valittiin 12. Lopuksi näiden 12 artikkelin lähteet sekä itse artikkeleihin tehdyt viittaukset uudemmissa artikkeleissa käytiin läpi ja löydettiin vielä kaksi katsaukseen sopivaa artikkeliä. Lopulliseen katsaukseen valikoitui siis 14 artikkeliä. Tiivistelmä artikkelien rajausprosessista löytyy Kuvasta 1.

2.2 Arviointimenetelmät

Kaikista artikkeleista etsittiin tämän systemaattisen katsauksen tutkimuskysymyksen osalta mielekkäät tiedot ja niistä koostettiin työskentelytaulukko. Kootut tiedot olivat tutkimuksen tekijät ja julkaisuvuosi, tutkimuksessa käytetyt neuroplastisiteetin mittarit, tutkittava laji, interventio, vertailumenetelmä, seuranta-aika, otoskoko sekä keskeiset tulokset liittyen strukturaaliseen neuroplastisiteettiin.

Kuva 1

Vuokaavio kirjallisuushausta ja artikkelien sisällyttämisestä katsaukseen



3 Tulokset

Katsaukseen otettiin mukaan yhteensä 14 tutkimusartikkelia. Yhtä artikkelia lukuun ottamatta (Catlow ym., 2013) kaikki tutkimukset oli julkaistu vuonna 2021 tai sen jälkeen. Tutkittavina oli ihmisiä (3), rottia (6), hiiriä (4) ja sikoja (1). Kaikissa ihmistutkimuksissa käytettiin kaksoissokkoutettua ristikkäisasetelmaa ja eläinkokeissa rinnakkaisasetelmaa. Ihmisillä vertailumenetelmänä oli mannitoli, mutta yhdessä tutkimuksista (Becker ym., 2021) tuloksia verrattiin vain lähtötason arvoihin ilman muuta vertailumenetelmää. Eläimillä vertailumenetelmänä oli suolaliuos paitsi Olejníková ja kumppaneiden tutkimuksessa, jossa ei käytetty vertailumenetelmää. Kahdessa tutkimuksessa (Kiilerich ym., 2023; Olejníková ym., 2021) tutkittiin psilosybiinin mikroannostuksen vaikutusta ja lopuissa tutkimuksissa kerta-annoksen vaikutusta. Tutkimuskysymyksemme kannalta olennaiset tiedot on eritelty Taulukoissa 1 ja 2.

Tutkimuksissa käytettiin useita eri neuroplastisiteetin mittareita ja psilosybiiniannoksen koko sekä seurantamittausten ajankohta vaihtelivat. Tutkimuksissa mitattiin neurogeneesiä (3), dendritogeneesiä (2), proteiiniisynteesiä (8) ja geenitranskriptiota (3). Yhdessä tutkimuksista mitattiin rinnakkain neurogeneesiä, dendritogeneesiä ja proteiiniisynteesiä (Du ym., 2023).

3.1 Neurogeneesi

Neurogeneesiä tutkittiin BrdU, DCX, NeuN ja Ki-67 merkkiaineita käyttäen kolmessa eri tutkimuksessa (Du ym., 2023; Catlow ym., 2013; Olejníková ym., 2021). Jokaisessa näistä tutkimuksista neurogeneesiä tutkittiin hippokampuksen pykäläpoimussa. Kahdessa tutkimuksista (Catlow ym., 2013; Olejníková ym., 2021) ei saatu tilastollisesti merkitsevää näyttöä neurogeneesistä, joskin Catlow kumppaneineen havaitsivat positiivisen trendin neurogeneesissä pienemmillä psilosybiiniannoksilla (0,1 ja 0,5 mg/kg) kun taas suurempi annos (1 mg/kg) tuotti tilastollisesti merkitsevän laskun BrdU-positiivisissa soluissa. Dun tutkimusryhmän (2023) käyttämä asetelma erosi muista tutkimuksista, sillä psilosybiiniä annosteltiin hiirille sen jälkeen, kun ne oli pelkoehdollistettu. Vertailuna osalle pelkoehdollistetuista hiiristä annettiin suolaliuosta psilosybiinin sijaan. Lisäksi tutkimuksessa oli vielä ryhmä hiiriä, joita ei pelkoehdollistettu lainkaan ja niille annosteltiin vain suolaliuosta. Suolaliuosta saaneiden pelkoehdollistettujen hiirten hermosolujen määrä laski merkitsevästi verrattuna pelkoehdollistamattomiin hiiriin (DCX-merkkiaine: $t = 6.561$, $df = 30$, $p < 0.001$, ja BrdU-merkkiaine: $t = 2.783$, $df = 30$, $p = 0.009$). Psilosybiiniä saaneilla

hiirillä hermosoluja oli huomattavasti enemmän kuin pelkoehdollistetuilla verrokeilla (DCX-merkkiaine: $t = 4.300$, $df = 30$ $p < 0.001$, ja BrdU-merkkiaine: $t = 3.287$, $df = 30$, $p = 0.003$).

3.2 Dendritogeneesi

Du kumppaneineen (2023) tutkivat dendritogeneesiä pelkoehdollistetuilla hiirillä mittaamalla dendriittien kompleksisuutta (Shollin metodi) ja tiheyttä. Shaon (2021) tutkimusryhmä mittasi dendriittien tiheyttä, paksuutta sekä pituutta. Molemmat tutkimusryhmät havaitsivat dendritogeneesiä kaikilla käyttämillään mittareilla verrattuna suolaliuosta saaneisiin kontrolleihin. Dendritogeeniset muutokset olivat molemmissa tutkimuksissa havaittavissa vielä viikon päästä annostuksesta, ja toisessa tutkimuksista (Shao ym., 2021) todettiin, että noin kolmasosa uusista dendriiteistä (naarashiirillä $34\% \pm 10\%$, uroshiirillä $37\% \pm 12\%$) oli jäljellä 34 päivän kuluttua annostuksesta.

3.3 Geenitranskription muutokset

Kaikki kolme geenitranskriptiota tutkinutta ryhmää (Davoudian ym., 2023; Funk ym., 2024; Jepsen ym., 2021) mittasivat c-Fos -proteiinin, jota koodaa välitön varhaisgeeni Fos, ilmentymistä useilla eri aivoalueilla. Tämä lisäksi Jepsen kumppaneineen (2021) mittasivat 45 muun neuroplastisiteettiin yhteydessä olevan geenin koodaamien proteiinien ilmentymistä. Kaikki kolme tutkimusryhmää havaitsivat merkkejä kohonneesta geenitranskriptiosta useilla aivoalueilla, erityisesti etuotsalohkossa (Funk ym., 2024; Jepsen ym., 2021), hippokampuksessa (Davoudian ym., 2023; Funk ym., 2024; Jepsen ym., 2021) ja mantelitulmakkeessa (Funk ym., 2024) verrattuna suolaliuosta saaneisiin kontrolleihin.

3.4 Proteiinisynteesi

Psilosybiinin vaikutusta proteiinisynteesiin tutkittiin tarkastelemalla tiettyjen reseptori- ja vesikkeliproteiinien esiintyvyyksiä autoradiografialla (Kiilerich ym., 2023; Raval ym., 2021) ja immunoblottauksella (Du ym., 2023; Wojtas ym., 2023; Wojtas ym., 2022). Lisäksi proteiinisynteesiä tutkittiin mittaamalla perifeerisen veren plasman BDNF-pitoisuutta (Becker ym., 2021; Holze ym., 2022; Ley ym., 2023) ja Du ryhmineen (2023) mittasivat BDNF- ja mTOR- tasoja hiirten aivoissa.

3.4.1 Aivoperäinen hermokasvutekijä (BDNF) ja mTOR-proteiini

Jokaisessa katsaukseen mukaan otetussa ihmistutkimuksessa neuroplastisiteetin markerina käytettiin veren plasman BDNF-pitoisuutta. Kahdessa tutkimuksesta ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa kontrolli- ja koetilanteiden välillä (Holze ym., 2022; Ley ym., 2023). Becker ja kumppanit (2021) tutkivat psilosybiinin ja escitalopramin vaikutuksia yhdessä.

Koehenkilöille annettiin ensin joko escitalopramia tai placeboa seitsemän päivän ajan ja tämän jälkeen he saivat psilosybiiniä. Tutkittavien BDNF-tasot nousivat molemmissa tilanteissa suhteessa lähtötasoon: escitalopramia saaneilla $t(22)=5.4$, $p<0.001$, placeboa saaneilla $t(22)=3.6$, $p=0.002$. Du ja kumppanit (2023) mittasivat pelkoehdollistetuilta ja pelkoehdollistamattomilta hiiriltä hippokampuksen BDNF ja mTOR -tasot.

Pelkoehdollistuminen laski molempien proteiinien määrää ja psilosybiini kompensoi menetystä niin, että pelkoehdollistuneiden psilosybiiniä saaneiden hiirten proteiinitasot vastasivat pelkoehdollistumattomien suolaliuosta saaneiden hiirten proteiinitasoja kun taas pelkoehdollistettujen suolaliuosta saaneiden hiirten proteiinitasot laskivat merkitsevästi verrattuna pelkoehdollistamattomiin hiiriin. mTOR on BDNF:n tavoin neuroplastisiteettiin monella eri tapaa osallistuva proteiini, jonka on osoitettu olevan yhteydessä esimerkiksi dendritogeneesiin (Jaworski ym., 2005; Kumar ym., 2005) ja synaptogeneesiin (Hoeffler ja Klann, 2010).

3.4.2 Serotonergiset reseptorit

Kolmessa tutkimuksessa (Kiilerich ym., 2023; Raval ym., 2021; Wojtas ym., 2023) mitattiin psilosybiinin vaikutusta serotonergisten reseptoreiden määrään verrattuna kontrolleihin, joille annettiin suolaliuosta. Raval kumppaneineen (2021) havaitsivat psilosybiinin akuutisti laskevan serotonergisten reseptorien määrää suhteessa kontrolleihin, mutta reseptoritasot olivat palautuneet lähtötasoon viikon kuluttua annostuksesta. Toisessa tutkimuksessa (Wojtas ym., 2023) havaittiin muutosta molempiin suuntiin lähtötasosta viikon kuluttua annostuksesta. Kolmannen tutkimuksen (Kiilerich ym., 2023) tulos puolestaan oli, että serotonergisten reseptorien määrä kasvoi verrattuna kontrolleihin.

3.4.3 Glutamitergiset reseptorit

Yhdessä tutkimuksessa (Wojtas ym., 2022) mitattiin psilosybiinin vaikutusta glutamitergisten reseptorien määrään etuotsalohkossa ja havaittiin, että suurimmalla psilosybiiniannoksella (10 mg/kg) GluN2A-proteiinin, joka on yksi NMDA-reseptoreiden alayksiköistä, määrä nousi

noin 40 prosenttia ($F_{3,44} = 9.3$, $p < 0.0001$, yksisuuntainen ANOVA) verrattuna kontrolleihin. Muiden tarkasteltujen glutamitergisten alayksiköiden määrissä (GluN2B, GluA1, GluA2) ei havaittu muutoksia suhteessa kontrolleihin.

3.4.4 Dopaminergiset reseptorit

Wojtas kumppaneineen (2023) havaitsivat 10 mg/kg psilositybiiniannoksen nostavan dopamiinireseptori D2:n määrää noin 30 prosenttia accumbens-tumakkeessa (engl. *nucleus accumbens*) ($F_{3,28} = 11.6$, $p < 0.0001$, yksisuuntainen ANOVA).

3.4.5 Vesikkeliproteiinit

Kahdessa tutkimuksessa mitattiin psilositybiinin vaikutusta SV2A:n määrään verrattuna kontrolleihin, joille annettiin suolaliuosta. Raval tutkimusryhmineen (2021) havaitsi psilositybiinin nostavan SV2A:n määrää hippokampuksessa 9,24 prosentilla ($p < .0001$) ja etuotsalohkossa 6,10 prosentilla ($p < .0001$) viikko annostuksen jälkeen. Kiilerich ja kumppanit (2023) puolestaan huomasivat noin 60 prosentin kasvun SV2A:n määrässä talamuksessa kolme viikkoa mikroannostuksen päättymisen jälkeen.

Taulukko 1*Tutkimusten menetelmät ja tutkittavat*

Tutkimus	Tutkittavat	Psilosybiiniannos	Vertailu	Seuranta-aika	N
Becker ym. (2021)	Miehiä ja naisia	25 mg	-	0, 4 ja 7 h annostuksesta	23
Catlow ym. (2013)	Uroshiiriä	0.1, 0.5 tai 1 mg/kg	Suolaliuos	2 viikkoa annostuksesta	24 (6 per ryhmä)
Davoudian ym. (2023)	Hiiriä	1 mg/kg	Suolaliuos	3.5 tai 2 h annostuksesta	8 (4 per ryhmä)
Du ym. (2023)	Uroshiiriä	0.1, 0.5 tai 2.5 mg/kg	Suolaliuos	7 päivää annostuksesta	80 (20 per ryhmä, 4 per asetelma)
Funk ym. (2024)	Urosrottia	0.1, 0.5 tai 3 mg/kg	Suolaliuos	110±10 min annostuksesta	32 (8 per ryhmä)
Holze ym. (2022)	Miehiä ja naisia	15 ja 30 mg	Mannitoli	4, 6 ja 12 h annostuksesta	28
Jefsen ym. (2021)	Urosrottia	0.5, 1, 2, 4, 8, 14, tai 20 mg/kg	Suolaliuos	90 min annostuksesta	80 (10 per ryhmä)
Kiilerich ym. (2023)	Urosrottia	0.05 mg/kg joka toinen päivä kolmen viikon ajan	Suolaliuos	3 viikkoa annostuksesta	Koe 1: 78 Koe 2: 18
Ley ym. (2023)	Miehiä ja naisia	20 mg	Mannitoli	3, 6 ja 12 h annostuksesta	32
Olejníková ym. (2021)	Urosrottia	4 mg/kg tai 0.05 mg/kg joka kolmas päivä viiden viikon ajan	-	3 viikkoa annostuksesta	n/a
Raval ym. (2021)	Naarassikoja	0.08 mg/kg	Suolaliuos	1 ja 7 päivää annostuksesta	24 (6 per ryhmä)
Shao ym. (2021)	Hiiriä	1 mg/kg	Suolaliuos	-3, -1, 1, 3, 5, 7 ja 34 päivää	12
Wojtas ym. (2022)	Urosrottia	2 tai 10 mg/kg	Suolaliuos	24 h annostuksesta	48 (6 per asetelma)
Wojtas ym. (2023)	Urosrottia	2 tai 10 mg/kg	Suolaliuos	7 päivää annostuksesta	16 (2 per kohortti)

Taulukko 2*Neuroplastisiteetin mittarit ja tulokset*

Tutkimus	Tulosmuuttuja	Tulos	Efektikoko
Becker ym. (2021)	Plasman BDNF-pitoisuus	BDNF [^] * perifeerisessä veressä	t = 3.6
Catlow ym. (2013)	BrdU+ solut	BrdU+ -/± hippokampuksessa	0
Davoudian ym. (2023)	c-Fos-ekspressio	c-Fos ⁺ * usealla aivoalueella	-87 % – +694 %
Du ym. (2023)	Dendriittinen kompleksisuus ja tiheys, BDNF ja mTOR -proteiinitasot, DCX+ ja BrdU+ solut	Kaikki mittarit ⁺ * hippokampuksessa	BDNF t = 3.196, mTOR t = 2.243, DCX+ t = 4.2, BrdU+ t = 3.287, dH t = 2.266, dT t = 4.057
Funk ym. (2024)	c-Fos-ekspressio	c-Fos ⁺ * usealla aivoalueella	+500 %
Holze ym. (2022)	Plasman BDNF-pitoisuus	BDNF ± perifeerisessä veressä	0
Jefsen ym. (2021)	46 eri geenin ilmentyminen	mm. c-Fos ⁺ * etuotsalohkossa, ja Sgk1 ⁺ * etuotsalohkossa sekä hippokampuksessa	n/a
Kiilerich ym. (2023)	5HT1A, 5HT2A, 5HT2C ja 5HT7 reseptoritasot, sekä SV2A proteiinitasot	5HT1A ±, 5HT2A ±, 5HT2C ±, 5HT7 ⁺ *, SV2A ⁺ * talamuksessa	5HT7 +16 %, SV2A +60 %
Ley ym. (2023)	Plasman BDNF-pitoisuus	BDNF ± perifeerisessä veressä	0
Olejníková ym. (2021)	Ki-67+ ja BrdU+ solut	Ki-67+ ±, BrdU+ ± hippokampuksessa	0
Raval ym. (2021)	SV2A proteiinitaso ja 5HT2A reseptoritaso	SV2A +, 5HT2A ± hippokampuksessa ja otsalohkossa	Hippokampus SV2A +9.24 %, otsalohko SV2A +6.10 %
Shao ym. (2021)	Dendriittien tiheys ja paksuus, uudet dendriitit	Kaikki mittarit ⁺ * otsalohkossa	7pvä dH +12 %, 7pvä dW +5 %, 1pvä dU naarailla +8 %, uroksilla +4 %
Wojtas ym. (2022)	GluN2A, GluN2B, GluA1 ja GluA2 proteiinitasot	GluN2A ⁺ *, muut ± otsalohkossa	GluN2A +40 %
Wojtas ym. (2023)	5HT1A, 5HT2A ja D2 reseptoritasot	D2 ⁺ * accumbens-tumakassa, 5HT1A ⁻ * hippokampuksessa, 5HT2A ⁺ * 10 mg/kg annoksella, ⁻ * 2 mg/kg annoksella hippokampuksessa	5HT1A -13 %, 5HT2A +11 % (10 mg/kg), 5HT2A -10 % (2 mg/kg), D2 +30 %

*BDNF = aivoperäinen hermokasvutekijä, + = markkeri nousi suhteessa kontrolleihin, - = markkeri laski suhteessa kontrolleihin, [^] = markkeri nousi suhteessa lähtötasoon, [~] = markkeri laski suhteessa lähtötasoon, ± = markkerissa ei muutosta, * = (p < .05), dH = dendriittien haarojen lukumäärä, dT = dendriittien tiheys, dW = dendriittien paksuus, dU = uusien dendriittien määrä, n/a = tutkittavia genejä sekä aivoalueita oli liian monta, jotta niitä voisi raportoida mielekkäästi. Tutkimuksista, joissa oli useita mittauksia tai eri annoskokoja, on taulukoita myöhäisimmän mittaushetken ja suurimman psilosybiiniannoksen tulokset, ellei annosta tai mittausajankohtaa ole erikseen mainittu.*

4 Pohdinta

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, vaikuttaako psilosybiini strukturaaliseen neuroplastisiteettiin solu- ja molekyyalitasolla eläin- ja ihmistutkimuksissa. Systemaattisessa katsauksessamme tarkastelimme siis psilosybiinin vaikutusta erilaisiin neuroplastisiteetin biomarkkereihin kokeellisissa tutkimuksissa. Heterogeeninen aineisto ei tarjonnut mahdollisuutta meta-analyysin tekemiselle, joten luokittelimme tutkimustuloksia neuroplastisiteetin mittareiden mukaan ja tarkastelimme, millä tasoilla ja minkä suuntaisia muutoksia havaittiin.

Neuroplastisiteetin lisääntymisestä oli viitteitä kymmenessä neljästätoista tutkimuksesta. Plastisiteetin kannalta keskeisten välittömien varhaisgeenien kuten c-Fos transkription muutoksia havaittiin kolmessa kolmesta tutkimuksessa (Davoudian ym., 2023; Funk ym., 2024; Jepsen ym., 2021). Jokaisessa näistä tutkimuksista havaittiin isoja efektejä: parhaimmillaan c-Fos geenin ilmentyminen yli kuusinkertaistui (Davoudian ym., 2023; Funk ym., 2024). Lisääntynyt c-Fosin ilmentyminen on yhteydessä oppimiseen sekä muistisuoriutumiseen (Gallo ym., 2018). Dendritogeneesin lisääntymistä havaittiin kahdessa tutkimuksessa kahdesta (Du ym., 2023; Shao ym., 2021). Lisäksi tulokset viittasivat siihen, että dendritogeeniset vaikutukset olisivat osittain pysyviä pidemmälläkin aikavälillä. Molemmissa tutkimuksissa mitattiin dendritogeenisiä vaikutuksia viikko psilosybiiniannostuksen jälkeen. Lisäksi Shao ryhmineen havaitsi pysyvyyttä vielä 34 päivää annostuksesta. Strukturaalisen synaptogeneesin lisääntymistä havaittiin neljässä tutkimuksessa neljästä: SV2A-proteiinilla mitattuna kahdessa tutkimuksessa kahdesta (Kiilerich ym., 2023; Raval ym., 2021) ja uusilla reseptoreilla (5HT7, 5HT2A, GluN2A ja D2) mitattuna kolmessa tutkimuksessa neljästä (Kiilerich ym., 2023; Wojtas ym., 2022; Wojtas ym., 2023).

Neurogeneesin tasolla psilosybiini ei kahdessa tutkimuksessa kahdesta (Catlow ym., 2013; Olejníková ym., 2021) lisännyt uusien hermosolujen syntymistä verrattuna spontaaniin tasoon. Kuitenkin Du ja kumppanit (2023) havaitsivat psilosybiinin kompensoivan pelkoehdollistumisen myötä menetettyjen hermosolujen määrää hippokampuksessa. Tulokset viittaavat siihen, että psilosybiinillä voi olla neuroregeneratiivisia vaikutuksia. Tämä voi osaltaan selittää, miksi psilosybiinillä on havaittu parantavia vaikutuksia masennuksen hoidossa, sillä masentuneilla aivojen harmaan aineen on havaittu olevan kontrolleja

ohuempaa. Tutkimuksissa, joissa oli mitattu perifeerisen veren plasman BDNF-pitoisuutta (Becker ym., 2021; Holze ym., 2022; Ley ym., 2023), ero kontrolliin havaittiin vain yhdessä (Becker ym., 2021). Beckerin ryhmän tutkimuksessa tosin vertailtiin tuloksia vain lähtötason arvoihin. Nämä veren BDNF-pitoisuutta mitanneet tutkimukset olivat ainoat katsaukseemme sisältyneet ihmiskokeet. Du ja kumppanit (2023) mittasivat hiirten hippokampuksen BDNF:ää ja mTOR:ia ja totesivat psilosybiinin kompensoivan pelkoehdollistumisen myötä laskeneita BDNF- ja mTOR -tasoja.

4.1 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset

Tutkimuksemme oli ensimmäinen systemaattinen katsaus, jossa tarkasteltiin vain psilosybiinin vaikutusta neuroplastisiteettiin. Käytimme hakulausekkeiden pohjana de Vosin ja kumppaneiden (2021) serotonergisten psykedeelien neuroplastogeenisiä vaikutuksia tarkastelevan systemaattisen katsauksen hakulausekettä. Lisäsimme hakulausekkeeseen vain muutaman mielestämme neuroplastisiteetin kannalta relevantin sanan, jotka tosin eivät kasvattaneet hakutulosten määrää huomattavasti. Rajasimme luonnollisesti myös lausekkeen toisen puolen vain psilosybiiniin. On huomionarvoista, että hakutulosten määrä de Vosin ja kumppaneiden alkuperäisellä hakulausekkeella oli lähes tuplaantunut muutaman viime vuoden aikana. Katsaukseemme sisältyneistä 14 artikkelista vain kaksi sisältyivät myös aiempaan katsaukseen. Suurin osa artikkeleista oli hyvin tuoreita. Katsaustamme voi siis pitää hyvin ajankohtaisena ja uutta tietoa kokoavana. Toisaalta tutkimusta aiheesta on tuoreen kiinnostuksen vuoksi vielä melko vähän, joten tulosten painoarvo on hyvin rajallinen. Myös otoskoot valikoituneissa tutkimuksissa olivat pienehköjä.

Heterogeenisyys oli tutkimuksemme keskeinen ominaisuus, jota voidaan pitää sekä vahvuutena että rajoituksena. Katsaukseemme sisältyi tutkimuksia, joiden otokset koostuivat hiiristä, rotista, sioista ja ihmisistä. Mitattavat neuroplastisiteetin mittarit olivat kirjavia, ja mittausmenetelmät ja -ajankohdat sekä annostukset vaihtelivat. Monia muuttujia mitattiin eri aivoalueilla. Tämän vuoksi katsauksemme tarjoaa monipuolisen kuvan ilmiöstä ja sen ilmenemisestä eri tasoilla ja mittareilla. Toisaalta taas yksittäisten tutkimusten arvo jää melko pieneksi, koska riittävän samankaltaisia tutkimuksia ei ole tehty tulosten vahvistamiseksi tai kyseenalaistamiseksi, ja lisäksi minkäänlaista meta-analyysiä ei ollut mahdollista tehdä.

Toinen huomionarvoinen ominaisuus tutkimuksessamme oli eläinkokeiden runsas osuus. Vain kolme katsaukseemme artikkeleista käsitteli ihmisillä tehtyä tutkimusta. Tämäkin ominaisuus on sekä vahvuus että rajoitus. Vahvuutena on se, että eläintutkimuksessa on

mahdollista käyttää kajoavia menetelmiä ja saada ihmistutkimukseen verrattuna standardoidummat tutkittavat. Myös koeasetelma ja muut muuttujat ovat helpommin kontrolloitavissa. Ihmistutkimuksessa käytettävät mittausmenetelmät ovat huomattavasti rajatumpia, koska niissä pyritään käyttämään mahdollisimman vähän kajoavia menetelmiä. Esimerkiksi mittausmenetelmät, joita voidaan käyttää vain *post mortem*, ovat lähes aina ihmistutkimuksissa pois suljettuja. Katsauksemme sisältyneiden eläintutkimusten menetelmiä ei käytetty yhdessäkään aiheittamme käsittelevässä ihmistutkimuksessa.

Erityisesti psykedeelitutkimuksessa eläinkokeilla on vielä yksi merkittävä etu: lumevaikutukseen liittyvien ongelmien puuttuminen. On totta, että yleisesti tutkimuksen valideettia vähentää kontrolliryhmän puute. Psilosybiinin ja muiden psykedeelien tutkimiseen ei olla kuitenkaan keksitty toimivaa plaseboa. Sekä tutkijat että koehenkilöt tunnistavat lähes aina, onko koehenkilö saanut psykedeeliä vai lumelääkettä (Butler ym., 2022). Koehenkilö on saattanut kuulla psykedeelitutkimuksessa saaduista hyvinvointia edistävästä vaikutuksista ja nämä positiiviset odotukset voivat lisätä esimerkiksi koettua hoitovastetta. Toisaalta lumelääkettä saanut koehenkilö saattaa pettyä huomattuaan joutuneensa kontrolliryhmään, ja myös tämä saattaa vinouttaa varsinkin kyselyillä mitattavien muuttujien tuloksia. Biomarkkereita mitattaessa ongelma ei välttämättä ole niin ilmeinen, mutta eläintutkimuksessa tämä riski voidaan kontrolloida, sillä koehenkilöiden ja tutkijoiden odotukset eivät vaikuta samalla tavalla tuloksiin.

Eläinkokeiden rajoitus taas on luonnollisesti se, että ei voida varmuudella sanoa miten tulokset ovat yleistettävissä ihmisiin. Eläinkokeet voivat kuitenkin antaa tietoa siitä, onko tutkittava ilmiö tutkimisen arvoinen myös ihmisillä mahdollisesti aiempaan tutkimukseen verrattuna hieman kajoavampia tutkimusmenetelmiä käyttäen.

4.2 Jatkotutkimus- ja sovellusehdotukset

Tutkimuksemme tarjosi viitteitä siitä, että psilosybiini voi lisätä neuroplastisiteettia solu- ja molekyyllitasolla. Tulokset olivat kuitenkin myös ristiriitaisia eikä selvää näyttöä saatu kaikilla strukturaalisen neuroplastisiteetin tasoilla ja mittareilla. Jatkossa tutkimuksissa voisi selvittää tarkemmin, millainen annos on sopiva neuroplastogeneenisten vaikutusten saamiseksi, kuinka pitkän ajan päästä nämä vaikutukset ovat havaittavissa eri mittareilla ja kauanko ne kestävät. Tähänastinen tutkimus on niin heterogeenistä, että näistä asioista ei voi vielä juurikaan tehdä johtopäätöksiä edes yksittäisten eläinlajien kohdalla.

Katsauksemme valikoituneissa ihmistutkimuksissa oli kaikissa tutkittu veren plasman BDNF-tasoja melko lyhyt aika annostuksen jälkeen (3 – 12 tuntia annostuksesta). On mahdollista, että esimerkiksi mittausajankohta ja annostus voivat vaikuttaa tuloksiin. Kohonneita BDNF-tasoja on kuitenkin mitattu veren plasmasta tai seerumista joissakin muita serotonergisiä psykedeelejä, kuten LSD:tä ja ayahuasca, käsitellessä tutkimuksissa (de Almeida ym., 2019; Holze ym., 2021; Hutten ym., 2021), muttei kaikissa (Galvão-Coelho ym., 2020). Lisää tutkimusta siis tarvitaan. Olisi myös mielekästä miettiä, voisiko psykedeelien neuroplastogeenisiä vaikutuksia tutkia kokeellisesti ihmisillä jotakin muuta biomarkkeria kuin veren BDNF-tasoja mittaamalla.

Yhdessä katsaukseen valikoituneista eläintutkimuksista havaittiin ero sukupuolten välillä. Neuroplastogeeniset vaikutukset olivat suuremmat naispuolisilla hiirillä. Tämä voisi selittyä BDNF:n ja estrogeenin välisillä interaktioilla (Carbone & Handa, 2013; Scharfman & MacLusky, 2006). Jatkotutkimuksissa tämä olisi hyvä ottaa huomioon ja sisällyttää tutkimuksiin myös naaraita usein tieteessä standardina pidettyjen urosten lisäksi. Myös ihmisillä tehtävässä psykedeelitutkimuksessa sukupuolen vaikutusta olisi hyvä tutkia. Vaikka tällä hetkellä vaikutusta solu- ja molekyyli-tason neuroplastisiteettiin on ihmisillä tutkittu vähänlaisesti eikä toimivia biomarkkereita tähän välttämättä vielä ole, olisi kiinnostavaa tutkia onko sukupuolten välillä eroa ylimmän tason neuroplastisiteetin ilmentyminä pidettäviä asioita mitattaessa. Voitaisiin esimerkiksi tutkia, onko psykedeeliavusteisen terapian hoitovasteessa eroja sukupuolten välillä.

Varsinkin mikäli näyttö psilositybiinin neuroplastogeenisistä vaikutuksista kumuloituu edelleen, olisi mielekästä tutkia voitaisiinko psilositybiiniä käyttää muidenkin sellaisten psykiatristen tai neurologisten häiriöiden hoidossa, joissa lisääntynyt neuroplastisiteetti voisi auttaa. Tähän mennessä tutkimus on keskittynyt erityisesti mieliala-, ahdistuneisuus- ja riippuvuushäiriöihin, joiden hoidossa näyttöä on jo kertynyt kohtalaisesti. Potentiaalia voisi kuitenkin olla muidenkin epäedullista ajattelun ja toiminnan jäykkyyttä sisältävien häiriöiden hoidossa. Psykedeelien käyttöä esimerkiksi syömishäiriöiden (Ledwos ym., 2023) ja pakko-oireisen häiriön (Graziosi ym., 2024) hoidossa on jo tutkittu hieman, mutta lisää tutkimusta tarvitaan. Neuroplastogeenisten vaikutusten takia psilositybiinin tai muiden serotonergisten psykedeelien käyttöä neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten Alzheimerin taudin, hoidossa voitaisiin myös tutkia. Kliinistä tutkimusta ei ole vielä tehty, mutta sen mahdollisuutta pohditaan (Winkelman ym., 2023).

4.3 Lopuksi

Tämän systemaattisen katsauksen mukaan on viitteitä siitä, että psilosybiini lisää jossain määrin neuroplastisiteettia solu- ja molekyyalitasolla ainakin eläinmalleissa.

Neuroplastogeenisiä vaikutuksia havaittiin useilla mittareilla vain kerta-annoksen jälkeen. Tulokset ovat linjassa aikaisemman tutkimuksen kanssa. Neuroplastogeeniset vaikutukset voivat olla hyödyllisiä kliinisessä kontekstissa. Toisaalta lisääntynyt neuroplastisiteetti voi olla myös riski hoidon kannalta, mikäli integroivaa keskustelua ja riittävää tukea ei tarjota psilosybiiniavusteisen terapian päätteeksi. Lisää tutkimusta tarvitaan erityisesti ihmisillä.

Lähteet

- de Almeida, R. N., Galvão, A. C. de M., da Silva, F. S., Silva, E. A. dos S., Palhano-Fontes, F., Maia-de-Oliveira, J. P., de Araújo, D. B., Lobão-Soares, B., & Galvão-Coelho, N. L. (2019). Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of ayahuasca: observation from a randomized controlled trial. *Frontiers in Psychology, 10*, 1234–1234. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01234>
- Andersen, K. A. A., Carhart-Harris, R., Nutt, D. J., & Erritzoe, D. (2021). Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: a systematic review of modern-era clinical studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 143*(2), 101–118. <https://doi.org/10.1111/acps.13249>
- A-klinikka Oy. (haettu: 31.3.2024). *Uusi tutkimuslääke alkoholiriippuvuuteen*. A-klinikka Oy. <https://www.a-klinikka.fi/tietoa-meista/tutkimukset-ja-hankkeet/uusi-tutkimuslaake-alkoholiriippuvuuteen>
- Barnett, B. S., & Weleff, J. (2022). Psychedelics in the treatment of substance use disorders. *Psychiatric Annals, 52*(9), 365–370. <https://doi.org/10.3928/00485713-20220804-01>
- *Becker, A. M., Holze, F., Grandinetti, T., Klaiber, A., Toedtli, V. E., Kolaczynska, K. E., Dutlaher, U., Varghese, N., Eckert, A., Grünblatt, E., & Liechti, M. E. (2022). Acute effects of psilocybin after escitalopram or placebo pretreatment in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics, 111*(4), 886–895. <https://doi.org/10.1002/cpt.2487>
- Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 11*(8), 1169–1180. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>
- Butler, M., Jelen, L., & Rucker, J. (2022). Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics: if so, so what? *Psychopharmacology, 239*(10), 3047–3055. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06221-6>

- Carbone, D. L., & Handa, R. J. (2013). Sex and stress hormone influences on the expression and activity of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, *239*, 295–303.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.073>
- *Catlow, B. J., Song, S., Paredes, D. A., Kirstein, C. L., & Sanchez-Ramos, J. (2013). Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. *Experimental Brain Research*, *228*(4), 481–491. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3579-0>
- *Davoudian, P. A., Shao, L.-X., & Kwan, A. C. (2023). Shared and distinct brain regions targeted for immediate early gene expression by ketamine and psilocybin. *ACS Chemical Neuroscience*, *14*(3), 468–480.
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.2c00637>
- *Du, Y., Li, Y., Zhao, X., Yao, Y., Wang, B., Zhang, L., & Wang, G. (2023). Psilocybin facilitates fear extinction in mice by promoting hippocampal neuroplasticity. *Chinese Medical Journal*, *136*(24), 2983–2992.
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002647>
- Ehninger, D., & Kempermann, G. (2008). Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cell and Tissue Research*, *331*(1), 243–250. <https://doi.org/10.1007/s00441-007-0478-3>
- *Funk, D., Araujo, J., Slassi, M., Lanthier, J., Atkinson, J., Feng, D., Lau, W., Lê, A., & Higgins, G. A. (2024). Effect of a single psilocybin treatment on Fos protein expression in male rat brain. *Neuroscience*, *539*, 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.01.001>
- Gallo, F. T., Katche, C., Morici, J. F., Medina, J. H., & Weisstaub, N. V. (2018). Immediate early genes, memory and psychiatric disorders: Focus on c-Fos, Egr1 and Arc. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *12*, 79–79.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00079>
- Galvão-Coelho, N. L., de Menezes Galvão, A. C., de Almeida, R. N., Palhano-Fontes, F., Campos Braga, I., Lobão-Soares, B., Maia-de-Oliveira, J. P., Perkins, D., Sarris, J., &

- de Araújo, D. B. (2020). Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 34(10), 1125–1133. <https://doi.org/10.1177/0269881120936486>
- Graziosi, M., Rohde, J. S., Tiwari, P., Siev, J., & Yaden, D. B. (2024). Psychedelics, OCD and related disorders: a systematic review. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 41. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2024.100873>
- Grieco, S. F., Castrén, E., Knudsen, G. M., Kwan, A. C., Olson, D. E., Zuo, Y., Holmes, T. C., & Xu, X. (2022). Psychedelics and neural plasticity: therapeutic implications. *The Journal of Neuroscience*, 42(45), 8439–8449. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1121-22.2022>
- Gulyaeva, N. V. (2017). Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*, 82(3), 237–242. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030014>
- Hoeffler, C. A., & Klann, E. (2010). mTOR signaling: At the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends in Neurosciences (Regular Ed.)*, 33(2), 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.11.003>
- *Holze, F., Ley, L., Müller, F., Becker, A. M., Straumann, I., Vizeli, P., Silva Kuehne, S., Order, M. A., Duthaler, U., Kolaczynska, K. E., Varghese, N., Eckert, A., & Liechti, M. E. (2022). Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*, 47(6), 1180–1187. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01297-2>
- Holze, F., Singh, N., Liechti, M. E., & D'Souza, D. C. (2024). Serotonergic psychedelics: a comparative review comparing the efficacy, safety, pharmacokinetics, and binding profile of serotonergic psychedelics. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.01.007>
- Holze, F., Vizeli, P., Ley, L., Müller, F., Dolder, P., Stocker, M., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., Borgwardt, S., & Liechti, M. E. (2021). Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy

subjects. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*, 46(3), 537–544.

<https://doi.org/10.1038/s41386-020-00883-6>

Hutten, N. R. P. W., Mason, N. L., Dolder, P. C., Theunissen, E. L., Holze, F., Liechti, M. E., Varghese, N., Eckert, A., Feilding, A., Ramaekers, J. G., & Kuypers, K. P. C. (2021). Low doses of LSD acutely increase BDNF blood plasma levels in healthy volunteers. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 461–466.

<https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00099>

Jaworski, J., Spangler, S., Seeburg, D. P., Hoogenraad, C. C., & Sheng, M. (2005). Control of Dendritic Arborization by the Phosphoinositide-3'-Kinase-Akt-Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *The Journal of Neuroscience*, 25(49), 11300–11312.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2270-05.2005>

*Jefsen, O. H., Elfving, B., Wegener, G., & Müller, H. K. (2021). Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin. *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*, 35(4), 483–493.

<https://doi.org/10.1177/0269881120959614>

Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C., & Kwan, A. C. (2022). Psychedelics. *Current Biology*, 32(2), R63–R67. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.009>

*Kiilerich, K. F., Lorenz, J., Scharff, M. B., Speth, N., Brandt, T. G., Czurylo, J., Xiong, M., Jessen, N. S., Casado-Sainz, A., Shalgunov, V., Kjaerby, C., Satala, G., Bojarski, A. J., Jensen, A. A., Herth, M. M., Cumming, P., Overgaard, A., & Palner, M. (2023). Repeated low doses of psilocybin increase resilience to stress, lower compulsive actions, and strengthen cortical connections to the paraventricular thalamic nucleus in rats. *Molecular Psychiatry*, 28(9), 3829–3841. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02280-z>

Knodt, A. R., Elliott, M. L., Whitman, E. T., Winn, A., Addae, A., Ireland, D., Poulton, R., Ramrakha, S., Caspi, A., Moffitt, T. E., & Hariri, A. R. (2023). Test–retest reliability and predictive utility of a macroscale principal functional connectivity gradient. *Human Brain Mapping*, 44(18), 6399–6417. <https://doi.org/10.1002/hbm.26517>

- Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., & Moryś, J. (2018). BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 38(3), 579–593. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>
- Kraus, C., Castrén, E., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2017). Serotonin and neuroplasticity – links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 317–326. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
- Kuhn, H., Eisch, A., Spalding, K., & Peterson, D. (2016). Detection and phenotypic characterization of adult neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(3), a025981-. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025981>
- Kumar, V., Zhang, M.-X., Swank, M. W., Kunz, J., & Wu, G.-Y. (2005). Regulation of Dendritic Morphogenesis by Ras-PI3K-Akt-mTOR and Ras-MAPK Signaling Pathways. *The Journal of Neuroscience*, 25(49), 11288–11299. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2284-05.2005>
- Ledwos, N., Rodas, J. D., Husain, M. I., Feusner, J. D., & Castle, D. J. (2023). Therapeutic uses of psychedelics for eating disorders and body dysmorphic disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 37(1), 3–13. <https://doi.org/10.1177/02698811221140009>
- *Ley, L., Holze, F., Arikci, D., Becker, A. M., Straumann, I., Klaiber, A., Coviello, F., Dierbach, S., Thomann, J., Duthaler, U., Luethi, D., Varghese, N, Eckert, A., & Liechti, M. E. (2023). Comparative acute effects of mescaline, lysergic acid diethylamide, and psilocybin in a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study in healthy participants. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*, 48(11), 1659–1667. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01607-2>
- Mendoza-Torreblanca, J. G., Vanoye-Carlo, A., Phillips-Farfán, B. V., Carmona-Aparicio, L., & Gómez-Lira, G. (2013). Synaptic vesicle protein 2A: basic facts and role in synaptic function. *The European Journal of Neuroscience*, 38(11), 3529–3539. <https://doi.org/10.1111/ejn.12360>

- Minatohara, K., Akiyoshi, M., & Okuno, H. (2016). Role of immediate-early genes in synaptic plasticity and neuronal ensembles underlying the memory trace. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 8(2016), 78–78. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00078>
- Moliner, R., Giryh, M., Brunello, C. A., Kovaleva, V., Biojone, C., Enkavi, G., Antenucci, L., Kot, E. F., Goncharuk, S. A., Kaurinkoski, K., Kuutti, M., Fred, S. M., Elsilä, L. V., Sakson, S., Cannarozzo, C., Diniz, C. R. A. F., Seiffert, N., Rubiolo, A., Haapaniemi, H., ..., Castrén, E. (2023). Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature Neuroscience*, 26(6), 1032–1041. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>
- Muttoni, S., Ardissino, M., & John, C. (2019). Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 258, 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.076>
- Neef, J. (2024, 24. tammikuuta). *European Union funds groundbreaking research into psychedelic therapy*. Open Foundation. <https://open-foundation.org/psypal-announcement/>
- Nutt, D. (2019). Psychedelic drugs - a new era in psychiatry? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(2), 139–147. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt>
- *Olejníková, L., Danda, H., Lhotková, E., Kútná, V., Šíchová, K., Syrová, K., Mazochová, K., & Páleníček, T. (2021). Effect of chronic microdosing of psilocin on cell proliferation and behavior in rats. *European Neuropsychopharmacology*, 53, S406–S407. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.523>
- Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*, 37(12), 1553–1561. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00141-5)
- Petzoldt, A. G., & Sigrist, S. J. (2014). Synaptogenesis. *Current Biology*, 24(22), R1076–R1080. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.10.024>
- Pyö, T. & Bjurström, E. (2023, 3. helmikuuta). *Australia sallii ekstaasin ja ”taikasienistä” tutun psilosybiinin käytön mielenterveysongelmien hoidossa*. Yle. <https://yle.fi/a/74-20016386>

- *Raval, N. R., Johansen, A., Donovan, L. L., Ros, N. F., Ozenne, B., Hansen, H. D., & Knudsen, G. M. (2021). A single dose of psilocybin increases synaptic density and decreases 5-HT_{2A} receptor density in the pig brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms22020835>
- Runge, K., Cardoso, C., & de Chevigny, A. (2020). Dendritic spine plasticity: function and mechanisms. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 12, 36–36. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.00036>
- Scharfman, H. E., & MacLusky, N. J. (2006). Estrogen and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus: complexity of steroid hormone-growth factor interactions in the adult CNS. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 27(4), 415–435. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2006.09.004>
- *Shao, L.-X., Liao, C., Gregg, I., Davoudian, P. A., Savalia, N. K., Delagarza, K., & Kwan, A. C. (2021). Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron (Cambridge, Mass.)*, 109(16), 2535-2544.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.008>
- de Vos, C. M. H., Mason, N. L., & Kuypers, K. P. C. (2021). Psychedelics and neuroplasticity: a systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 724606–724606. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.724606>
- Watford, T., & Masood, N. (2024). Psilocybin, an effective treatment for major depressive disorder in adults - a systematic review. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 22(1), 2–12. <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1120>
- Winkelman, M. J., Szabo, A., & Frecska, E. (2023). The potential of psychedelics for the treatment of Alzheimer's disease and related dementias. *European Neuropsychopharmacology*, 76, 3–16. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.07.003>
- *Wojtas, A., Bysiek, A., Wawrzczak-Bargiela, A., Maćkowiak, M., & Gołembiowska, K. (2023). Limbic system response to psilocybin and ketamine administration in rats: a neurochemical and behavioral study. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 100-. <https://doi.org/10.3390/ijms25010100>

*Wojtas, A., Bysiek, A., Wawrzczak-Bargiela, A., Szych, Z., Majcher-Maslanka, I., Herian, M., Máckowiak, M., & Golembiowska, K. (2022). Effect of psilocybin and ketamine on brain neurotransmitters, glutamate receptors, DNA and rat behavior. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6713-. <https://doi.org/10.3390/ijms23126713>

Zhou, C., Zhong, J., Zou, B., Fang, L., Chen, J., Deng, X., Zhang, L., Zhao, X., Qu, Z., Lei, Y., & Lei, T. (2017). Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PloS One*, 12(2), e0172270–e0172270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172270>

* Systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen valikoituneet artikkelit

Liitteet

Liite 1. Hakulausekkeet

PubMed:

(neuroplasti* OR neuroplastogen* OR psychoplastogen* OR "neuronal plasticity" OR "functional neuroplasticity" OR "Neuronal Plasticity" OR "structural neuroplasticity" OR "spine density" OR "receptor density" OR "synaptic density" OR "axonal arbor" OR "axonal arbour" OR neuritogen* OR synaptogen* OR "synapse formation" OR neurogen* OR BDNF OR "dendritic arborization" OR "dendritic arborisation" OR proliferation OR maturation OR survival OR migration OR "neuronal migration" OR "Neuronal Plasticity"[Mesh]) AND (psiloc*)

Web of Science:

(neuroplasti* OR neuroplastogen* OR psychoplastogen* OR "neuronal plasticity" OR "functional neuroplasticity" OR "Neuronal Plasticity" OR "structural neuroplasticity" OR "spine density" OR "receptor density" OR "synaptic density" OR "axonal arbor" OR "axonal arbour" OR neuritogen* OR synaptogen* OR "synapse formation" OR neurogen* OR BDNF OR "dendritic arborization" OR "dendritic arborisation" OR proliferation OR maturation OR survival OR migration OR "neuronal migration") AND (psiloc*)

ProQuest Central:

noft((neuroplasti* OR neuroplastogen* OR psychoplastogen* OR "neuronal plasticity" OR "functional neuroplasticity" OR "Neuronal Plasticity" OR "structural neuroplasticity" OR "spine density" OR "receptor density" OR "synaptic density" OR "axonal arbor" OR "axonal arbour" OR neuritogen* OR synaptogen* OR "synapse formation" OR neurogen* OR BDNF OR "dendritic arborization" OR "dendritic arborisation" OR proliferation OR maturation OR survival OR migration OR "neuronal migration") AND (psiloc*))

APA PsycINFO:

(neuroplasti* OR neuroplastogen* OR psychoplastogen* OR "neuronal plasticity" OR "functional neuroplasticity" OR "Neuronal Plasticity" OR "structural neuroplasticity" OR "spine density" OR "receptor density" OR "synaptic density" OR "axonal arbor" OR "axonal arbour" OR neuritogen* OR synaptogen* OR "synapse formation" OR neurogen* OR BDNF OR "dendritic arborization" OR "dendritic arborisation" OR proliferation OR maturation OR survival OR migration OR "neuronal migration") AND (psiloc*)