



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ



«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αξιολόγηση της ποιότητας καταγραφής Τυχαιοποιημένων Κλινικών
Δοκιμών που διερευνούν την ψιλοκυβίνη στην κατάθλιψη μεταξύ των
ετών 2000 και 2024 με την χρήση της δήλωσης CONSORT**

—

**Evaluation of the quality of reporting of Randomized Clinical Trials
investigating psilocybin in depression between the years 2000 and
2024 using the CONSORT statement.**

Χρήστος Νικηφόρος Μπαλαπανίδης Παρίσης (MD)

Τριμελής Συμβουλευτική επιτροπή:

1. Δαρδιώτης Ευθύμιος, MSc, MD, PhD, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής
2. Δοξάνη Χρυσούλα, MSc, MD, PhD
3. Ζιντζαράς Ηλίας, MSc, PhD Καθηγητής Βιομετρίας-Βιομαθηματικών, Διευθυντής Εργαστηρίου Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Σεπτέμβριος 2024

Περίληψη

Τα τελευταία 15 έτη, οι θεραπευτικές επιδράσεις των ψυχεδελικών φαρμάκων σε ψυχιατρικές διαταραχές, μελετώνται εντατικά. Ο όγκος της βιβλιογραφίας αυξάνεται, κατά συνέπεια, η υψηλή ποιότητα αναφοράς και καταγραφής δεδομένων είναι σημαντική. Στην παρούσα μελέτη έγινε αναζήτηση στην βάση δεδομένων MedLine, στα έτη 2000 με 2024 για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες διερευνούν τις θεραπευτικές επιδράσεις της ψιλοκυβίνης στις καταθλιπτικές διαταραχές. Οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας αξιολογήθηκαν σε 37 λήμματα με βάση τα κριτήρια CONSORT 2010 και επιπλέον σε 15 λήμματα με βάση τα κριτήρια CONSORT for Abstracts. Εννιά τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές προέκυψαν από την αναζήτηση. Μόνο τέσσερις από τις εννιά μελέτες αξιολογήθηκαν ως έχουσες δομημένη περίληψη. Καμία μελέτη δεν πληρούσε όλα τα κριτήρια CONSORT 2010. Το συνολικό σκορ που προκύπτει από την αξιολόγηση είναι 65% (εύρος: 40% – 78%) και όταν συμπεριλαμβάνονται ως θετικά στο σκορ τα λήμματα μη συμβατά με την μελέτη, προκύπτει συνολικό σκορ 78% (εύρος: 57% – 94%). Συχνή ήταν η μη πλήρης αναφορά των διαδικασιών τυχαιοποίησης, του υπολογισμού μεγέθους δείγματος και όλων των περιορισμών της μελέτης. Επιπλέον, τα αποτελέσματα καμίας κλινικής μελέτης δεν κρίθηκαν ικανά για γενίκευση. Συμπερασματικά, οι αξιολογούμενες μελέτες αναδεικνύουν περιορισμένες αλλά σημαντικές ανεπάρκειες, στην ποιότητα καταγραφής και στην μεθοδολογία τους. Επιπλέον, δομικά προβλήματα που σχετίζονται με την δυσκολία λειτουργικής τυφλοποίησης, με τον ρόλο της ψυχοθεραπείας και τα αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού στο παρόν είδος μελετών, μένει να ερευνηθούν περισσότερο. Παρά την ανά τα έτη βελτίωση στην συμμόρφωση με την δήλωση CONSORT, καμία από τις μελέτες δεν πληροί όλα τα κριτήρια και η δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων παραμένει περιορισμένη.

Λέξεις κλειδιά: Ψιλοκυβίνη, Κατάθλιψη, CONSORT, Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή, Ποιότητα καταγραφής

Abstract

Over the past 15 years, the therapeutic effects of psychedelic drugs on psychiatric disorders have been intensively studied. As the body of literature expands, the quality of reporting and data documentation has become increasingly important. This study conducted a search in the MedLine database, covering the years 2000 to 2024, for randomized clinical trials (RCTs) that examine the therapeutic effects of psilocybin on depressive disorders. Eligible studies were assessed using 37 items based on the CONSORT 2010 guidelines and an additional 15 items according to the CONSORT for Abstracts criteria. Nine RCTs were identified through the search. Only four of these nine studies were evaluated as having a structured abstract. None of the studies meet all the CONSORT 2010 criteria. The overall score from the assessment was 65% (range: 40% – 78%), and when items with non applicable content were included as having positive score, the overall score increased to 78% (range: 57% – 94%). Common deficiencies included incomplete reporting of randomization procedures, sample size calculations, and study limitations. Additionally, none of the clinical trial results were deemed generalizable. In conclusion, the evaluated studies reveal limited but significant shortcomings in both their reporting quality and methodology. Furthermore, structural issues related to the difficulty of effective blinding, the role of psychotherapy, and the stringent exclusion criteria in this type of research require further investigation. Despite the improvement over the years in adherence to the CONSORT statement, none of the studies meet the criteria, and the generalizability of the findings remains limited.

Key words: Psilocybin, Depression, CONSORT, RCT, Reporting Quality

Εισαγωγή

Οι καταθλιπτικές διαταραχές αποτελούν διαγνωστική κατηγορία στην οποία εμπίπτει το 5% του παγκόσμιου πληθυσμού των ενηλίκων, με υπολογισμούς για 280 εκατομμύρια νοσούντες το έτος 2019, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.)¹. Αθεράπευτη κατάθλιψη έχει ως αποτέλεσμα μείωση της ποιότητας ζωής² και αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονία³.

Στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης περιλαμβάνονται ψυχοθεραπευτικές, φαρμακοθεραπευτικές παρεμβάσεις καθώς και άλλες βιολογικές παρεμβάσεις, όπως η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) και ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS).

Οι φαρμακοθεραπευτικές παρεμβάσεις, με πιο διαδεδομένη τους Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs), θεωρούνται πιο προσιτές και με ταχύτερο χρόνο ύφεσης συμπτωματολογίας, συγκριτικά με τις ψυχοθεραπευτικές. Παρόλη την πληθώρα των εγκεκριμένων δραστικών ουσιών, το ένα τρίτο των ασθενών με κατάθλιψη, δεν θα ανταποκριθεί στην φαρμακοθεραπεία, παρά την δοκιμή πολλαπλών αγωγών, σύμφωνα με την μεγάλη μελέτη STAR*D⁴. Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην χορήγηση δύο ή περισσότερων αντικαταθλιπτικών σε επαρκή δοσολογία για επαρκές χρονικό διάστημα, περιγράφονται ως ασθενείς με Ανθεκτική στην Θεραπεία Κατάθλιψη (Treatment Resistant Depression – TRD). Συνεπώς, αποτελεί ανάγκη η ανεύρεση θεραπευτικών επιλογών με άμεση έναρξη δράσης, υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφαλές προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ψιλοκυβίνη (4-οξυφωφο-*n*, *n*-διμεθυλ-τρυπταμίνη), αποτελεί παραισθησιογόνο που προκαλεί επιδράσεις στην αντίληψη, στην σκέψη και στο συναίσθημα. Οι κύριες δράσεις τις ασκούνται μέσω αγωνισμού των 5-HT_{2A} υποδοχέων⁵. Η ψιλοκυβίνη έχει διερευνηθεί τα τελευταία χρόνια ως παρέμβαση στις διαταραχές διάθεσης, την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή⁶, καθώς και άλλες θεραπευτικές ενδείξεις.

Η θεραπεία της κατάθλιψης με ψυχεδελικά φάρμακα, είχε προταθεί από τον Wasson ήδη το 1957⁷. Κλινικές μελέτες με ψυχεδελικά φάρμακα πραγματοποιούνταν τις δεκαετίες 1950 και 1960. Την δεκαετία 1970, λόγω της κατηγοριοποίησης της ψιλοκυβίνης και των λοιπών ψυχεδελικών ως Ουσίες Κατηγορίας I (Schedule I Substances)¹, η έρευνα διακόπηκε για τα επόμενα τριάντα έτη. Πρόσφατα, το ερευνητικό ενδιαφέρον για την χρήση ψυχεδελικών σε ψυχιατρικές διαταραχές, επιστρέφει, με ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Το 2019, η ψιλοκυβίνη εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (F.D.A.) ως θεραπεία σημαντικής προόδου (breakthrough therapy) για την Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή, ενώ από τον Ιούλιο 2023 στην Αυστραλία μπορεί να συνταγογραφηθεί⁸ με ένδειξη την Ανθεκτική στην Θεραπεία Κατάθλιψη⁹.

Πράγματι, η έρευνα με στόχο τις θεραπευτικές επιδράσεις των ψυχεδελικών και συγκεκριμένα της ψιλοκυβίνης έχει εκτιναχθεί τα τελευταία έτη, γεγονός που αποτυπώνεται στην βιβλιογραφία¹⁰. Στην βάση δεδομένων του Εθνικού Ινστιτούτου για την Υγεία (NIH) για την καταγραφή κλινικών δοκιμών ClinicalTrials.gov, υπάρχουν 18 ενεργές κλινικές μελέτες για την ψιλοκυβίνη στην κατάθλιψη¹¹. Κατ' αντιστοιχία, ο αριθμός των ολοκληρωμένων και εν εξελίξει RCTs για την ψιλοκυβίνη στην κατάθλιψη αυξάνεται με μεγάλη ταχύτητα τα τελευταία έτη.

¹ Ουσίες ή χημικές ενώσεις ορίζονται ως φάρμακα χωρίς αποδεκτή ιατρική χρήση και με υψηλό κίνδυνο κατάχρησης

Οι τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (RCTs) αποτελούν το πρότυπο (gold standard) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας θεραπευτικών παρεμβάσεων στην ιατρική. Ακριβείς και τυποποιημένες (standardized) καταγραφές μπορούν να μειώσουν το σφάλμα στις συστηματικές αξιολογήσεις και τελικώς στα εξαγόμενα συμπεράσματα που οδηγούν σε ιατρικές αποφάσεις. Αντίθετα, RCT χαμηλής ποιότητας που συμπεριλαμβάνονται σε μετα-αναλύσεις, μπορεί να οδηγούν σε αποπροσανατολιστικά συμπεράσματα. Η ανάγκη αξιολόγησης των παραγόμενων μελετών κρίνεται απαραίτητη.

Για την επίτευξη των παραπάνω, το 1996, μια διεθνής διεπιστημονική ομάδα ανέπτυξε τη Δήλωση CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials)¹², η οποία έχει αναθεωρηθεί και ενημερωθεί δύο φορές (2001, 2010)^{13,14}. Η Δήλωση CONSORT είναι ένα σύνολο συστάσεων για την αναφορά στην συγγραφή των RCTs, περιλαμβάνοντας ένα σύνολο στοιχείων που πρέπει να αναφέρονται σχετικά με τη λογική, το σχεδιασμό, την ανάλυση και την ερμηνεία της δοκιμής. Τα κριτήρια της δήλωσης CONSORT θεωρούνται το πρότυπο (gold standard) εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των RCT.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο έλεγχος της ποιότητας καταγραφής (reporting quality) και μεθοδολογίας (methodological quality) όλων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών μεταξύ του έτους 2000 και Ιουλίου 2024 που διερευνούν την αποτελεσματικότητα της ψιλοκυβίνης στις καταθλιπτικές διαταραχές, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια CONSORT (CONSORT 2010 Statement).

Μέθοδοι

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην βάση δεδομένων της MedLine, μέσω της μηχανής αναζήτησης PubMed, από το έτος 2000 μέχρι την 23η Ιουλίου 2024. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής όροι αναζήτησης: (psilo*) AND (depress*). Η γλώσσα αναζήτησης περιορίστηκε στην Αγγλική.

Για την διαμόρφωση κριτηρίων επιλεξιμότητας και αποκλεισμού των μελετών από την έρευνα, χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια PICOS [Participant (συμμετέχων), Intervention (παρέμβαση), Comparison (σύγκριση), Outcome (έκβαση), Study design (Σχεδιασμός μελέτης)], που αναφέρονται στις Κατευθυντήριες PRISMA.

- Συμμετέχοντες: Ενήλικες (άνω των 18 ετών), πάσχοντες από καταθλιπτική διαταραχή (πρωτογενή ή δευτερογενή, με συμπερίληψη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας οφειλόμενης σε δυσφορία λόγω διάγνωσης ανίατης ή τελικού σταδίου νόσου). Η διάγνωση της διαταραχής τίθεται εφόσον πληρούνται κριτήρια DSM-IV ή DSM-5 ή HAM-D ή MGH ATRQ για ανθεκτική στην θεραπεία κατάθλιψη
- Παρέμβαση: Ψιλοκυβίνη
- Σύγκριση: Εικονικό φάρμακο (placebo) ή χαμηλή δοσολογία ψιλοκυβίνης
- Έκβαση: Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας στην μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, με έλεγχο της αλλαγής σε ψυχομετρικές κλίμακες (MADRS, BDI, HAM-D, QIDS-SR-16).
- Σχεδιασμός Μελέτης: Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή (RCT)

Ο πρώτος γύρος ελέγχου για ένταξη μελετών στην παρούσα έρευνα, πραγματοποιήθηκε αξιολογώντας τον τίτλο και την περίληψη κάθε μελέτης με βάση τα κριτήρια επιλεξιμότητας που αναφέρονται παραπάνω. Στο δεύτερο γύρο ελέγχου, εξετάστηκε το πλήρες κείμενο των μελετών που κρίθηκαν επιλέξιμες στον πρώτο γύρο.

Για την κάθε συμπεριλαμβανόμενη μελέτη, εξήχθησαν περιγραφικά δεδομένα από το πλήρες κείμενο αυτής, τα οποία απεικονίζονται στον **Πίνακα 1**. Καταγράφηκαν τα εξής δεδομένα: Σχεδιασμός μελέτης, μέγεθος δείγματος, ηλικία συμμετεχόντων (μέσος όρος, εύρος), φύλο, φυλή, κλινική εικόνα συμμετεχόντων, παρέμβαση, ομάδα ελέγχου, κλίμακα αξιολόγησης πρωτεύοντος αποτελέσματος (primary outcome), κύριο καταληκτικό σημείο (primary endpoint), ευρήματα, ανεπιθύμητες ενέργειες, σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, αξιολόγηση προσδοκίας (expectancy evaluation), ποσοστό συμμετεχόντων με προηγούμενη χρήση ψυχοδελικών, αποχωρήσεις από την μελέτη (dropouts) πριν του κύριο καταληκτικού σημείου, ύπαρξη παράλληλης ψυχοθεραπευτικής υποστήριξης.

Οι RCT που εντάχθηκαν στην μελέτη αξιολογήθηκαν με τα κριτήρια της δήλωσης CONSORT 2010 (**Εικόνα 2**). Συνολικά κάθε μελέτη αξιολογήθηκε σε 37 λήμματα και επιπλέον 15 λήμματα που αφορούν αποκλειστικά την δομή της περίληψης (Abstract) (**Εικόνα 3**). Το λήμμα 1b, που αφορά την αξιολόγηση της περίληψης ως προς την δομή, αξιολογήθηκε βάσει των 15 λημμάτων που αφορούν αποκλειστικά την δομή της περίληψης (CONSORT for Abstracts). Για κάθε RCT, κάθε λήμμα λαμβάνει βαθμολογία 0, 1 ή N/A, όπου βαθμολογία 0 σημαίνει πως δεν αναφέρει ή αναφέρει ανεπαρκώς το ζητούμενο του λήμματος, βαθμολογία 1 σημαίνει πως αναφέρει το ζητούμενο του λήμματος και N/A (not applicable) σημαίνει πως το λήμμα δεν είναι συμβατό με την μελέτη. Η διαδικασία αξιολόγησης πραγματοποιήθηκε από τον ερευνητή της μελέτης Χ.Μ.

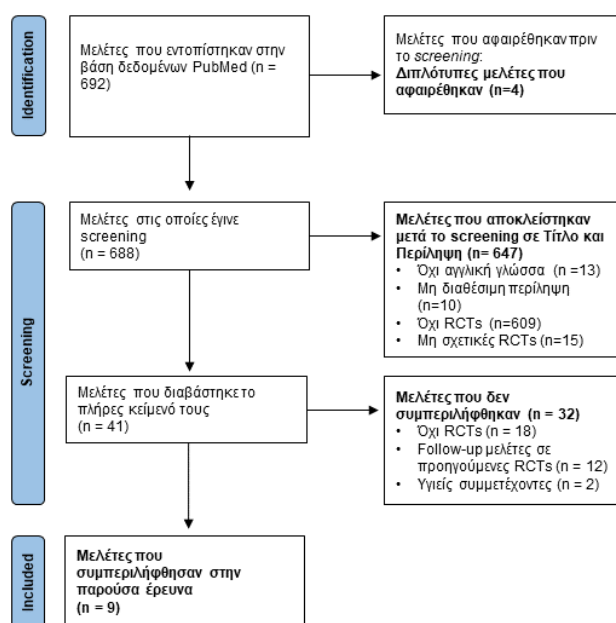
Αποτελέσματα

Η διαδικασία επιλογής μελετών απεικονίζεται στην **Εικόνα 1**. Συνολικά, 692 άρθρα ανακτήθηκαν από την αρχική αναζήτηση. Από αυτά, μετά την αφαίρεση των διπλότυπων, 688 αξιολογήθηκαν βάσει τίτλου και περίληψης και στην συνέχεια 41 άρθρα αξιολογήθηκαν βάσει του πλήρους κειμένου τους. Στην τελική μελέτη συμπεριλήφθηκαν 9 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές^{15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}.

Τα χαρακτηριστικά όλων των μελετών που συμπεριελήφθησαν, διακρίνονται στον **Πίνακα 1**.

Για τα λήμματα που σχετίζονται με την εισαγωγή, τις πληροφορίες για τις παρεμβάσεις, την αναφορά πρωτογενών και δευτερογενών εκβάσεων, την στατιστική ανάλυση, την στρατολόγηση των συμμετεχόντων, την παράθεση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων, τον αριθμό καταγραφής της μελέτης και την χρηματοδότηση, γίνεται σαφής αναφορά τους σε όλες τις υπό διερεύνηση μελέτες (**Εικόνα 2**).

Ο προσδιορισμός στον τίτλο ως τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής γίνεται σε 6 από τις 9 μελέτες (66.6%).



Εικόνα 1 PRISMA Διάγραμμα ροής για την επιλογή των υπό διερεύνηση μελετών

No	Συγγραφείς (έτος)	Σχεδιασμός μελέτης	Μέγεθος δείγματος	Ηλικία (μέσος όρος / εύρος)	Θήλυ φύλο (%)	Λευκή φυλή (%)	Κλινική εικόνα	Δοσολογία ψιλοκυβίνης	Ομάδα ελέγχου	Κλίμακα για υπολογισμό πρωτογενούς έκβασης	Χρονικό σημείο για το κύριο καταληκτικό σημείο
1	Rosenblat και συν. (2024)	RCT με λίστα αναμονής σε ένα κέντρο (μελέτη σκοπιμότητας)	30	44.4 (13.7)	12 (38.7%)	-	TRD	25mg	Λίστα αναμονής	MADRS	14 ημέρες
2	Raison και συν. (2023)	Πολυκεντρική διπλά τυφλή RCT ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε παράλληλες ομάδες (Φάση 2)	104	41.1 (11.3)	52 (50%)	93 (89.4%)	Μέσης και σοβαρής βαρύτητας MKΔ	25mg	Νιασίνη 100mg	MADRS	43 ημέρες
3	Rotz και συν. (2022)	RCT διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε παράλληλες ομάδες σε ένα κέντρο	52	36.8 (10.3)	33 (64.46%)	49 (94.2%)	MKΔ	0.215 mg/kg	Εικονικό φάρμακο	MADRS και BDI	14 ημέρες
4	Goodwin και συν. (2022)	Πολυκεντρική διπλά τυφλή RCT ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε παράλληλες ομάδες (Φάση 2)	233	39.8 (12.2)	121 (52%)	215 (92%)	TRD	25mg και 10mg	Ψιλοκυβίνη 1mg	MADRS	21 ημέρες
5	Carhart Harris και συν. (2021)	RCT διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε παράλληλες ομάδες σε ένα κέντρο (Φάση 2)	59	41.2 (10.9)	20 (34%)	52 (88%)	Μέσης και σοβαρής βαρύτητας MKΔ	2 ξεχωριστές δόσεις των 25 mg με διαφορά 3 εβδομάδων	Ψιλοκυβίνη 1mg και με διαφορά 3 εβδομάδων εσπιταοπράμη 10-20mg	QIDS-SR-16	43 ημέρες
6	Davis και συν. (2021)	RCT με λίστα αναμονής σε ένα κέντρο	27	39.8 (12.2)	16 (67%)	22 (92%)	Μέσης και σοβαρής βαρύτητας MKΔ	2 ξεχωριστές δόσεις 20mg/70kg (1η) και 30mg/70kg (2η) με διαφορά 4 εβδομάδων	Λίστα αναμονής	GRID-HAMD	7 ημέρες και 28 ημέρες
7	Griffiths και συν. (2016)	RCT διπλά τυφλή, δασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ένα κέντρο	51	56.3 (1.4)	25 (49%)	48 (94%)	Ασθενείς με καρκίνο και καταθλιπτικά ή συμπτώματα άγχους	22mg ή 30mg	Ψιλοκυβίνη 1mg ή 3mg	GRID-HAMD-17 και HAM-A	37 ημέρες και 211 ημέρες
8	Ross και συν. (2016)	RCT διπλά τυφλή, δασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ένα κέντρο	29	56.28 (12.93)	18 (62%)	26 (90%)	Ασθενείς με καρκίνο και διαταραχές συνδεόμενες με άγχος	0.3mg/kg	Νιασίνη 250mg	BDI, HADS-T, HADS-A, HADS-D, STAI-S, STAI-T	14 ημέρες και 49 ημέρες
9	Grob και συν. (2011)	RCT διπλά τυφλή, δασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ένα κέντρο	12	36-58	11 (91.6%)	-	Ασθενείς με καρκίνο προχωρημένου σταδίου και καταθλιπτικά και αγχώδη συμπτώματα	0.2mg/kg	Νιασίνη 250mg	BDI, POMS, STAI, 5D-ASC	14 ημέρες και 168 ημέρες

Πίνακας 1 Χαρακτηριστικά περιλαμβανόμενων μελετών

MKΔ: Μείζων καταθλιπτική διαταραχή, TRD: Treatment Resistant Depression (Ανεffective στην θεραπεία κατάθλιψη), Ψυχομετρικές κλίμακες για αξιολόγηση καταθλιπτικών συμπτωμάτων MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, BDI: Beck Depression Inventory, GRID-HAM-D: GRID Hamilton Rating Scale for Depression, QIDS-SR-16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology

No	Συγγραφείς (έτος)	Ευρήματα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρές Ανεπιθύμητες ενέργειες	Αξιολόγηση προσδοκίας ασθενών ή/ και ερευνητών	Προηγούμενη χρήση παραισθησιογόνων (%)	Αποχωρήσεις πριν το πρωτογενές σημείο λήξης	Ψυχοθεραπευτική υποστήριξη
1	Rosenblat και συν. (2024)	Μέσος όρος (SE) αλλαγής στην MADRS στην ομάδα λίστας αναμονής: -3 (0.9), στην ομάδα που έλαβε άμεσα θεραπεία: -9.6 (1.9), 6.6 - διαφορά μεταξύ των ομάδων, hedge's g effect size: 1.1 (95% CI: 0.3–1.8; p = 0.005).	Ναι	Όχι	Όχι	6 (19%)	1 (3,33%)	Ναι
2	Raison και συν. (2023)	Μέσος όρος αλλαγής στην MADRS: -12.3 [95% CI, -17.5 to -7.2]; P <.001	Ναι	Ναι	Όχι	-	12 (11,5%)	Ναι
3	Rotz και συν. (2022)	Ψιλοκυβίνη: -13.0 στην MADRS (95% CI -15.0 to -1.3; Cohens' d = 0.97; P = 0.0011; MADRS) και -13.2 στην BDI (95% CI; -13.4 to -1.3; Cohens' d = 0.67; P = 0.019;)	Ναι	Όχι	Όχι	16 (30,76%)	3 (5,76%)	Ναι
4	Goodwin και συν. (2022)	Αλλαγή στην MADRS: -12.0 για τα 25 mg, -7.9 για τα 10 mg, and -5.4 για το 1 mg; Διαφορά μεταξύ της ομάδας των 25-mg και της ομάδας του 1-mg: -6.6 (95% CI: 10.2 -2.9; P<0.001)	Ναι	Ναι	Όχι	14 (6%)	24 (10,3%)	Ναι
5	Carhart Harris και συν. (2021)	Η μέση αλλαγή (±SE) στα σκορ από το baseline στην 6η εβδομάδα ήταν -8.0±1.0 πόντοι στην ομάδα ψιλοκυβίνης και -6.0±1.0 στην ομάδα εσπιταλοπράμης, για διαφορά 2 βαθμών μεταξύ των ομάδων (95% CI, -5.0 με 0.9) (P=0.17)	Ναι	Όχι	Όχι	43 (72.8%)	8 (13%)	Ναι
6	Davis και συν. (2021)	Τα effect sizes μεταξύ των ομάδων ήταν μεγάλα στην 5η εβδομάδα (Cohen d = 2.2; 95% CI, 1.4-3.0; P < .001) και στην 8η εβδομάδα (Cohen d = 2.6; 95% CI, 1.7-3.6; P < .001). Τα t-tests εντός των συμμετεχόντων έδειξαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στις βαθμολογίες GRID-HAMD μεταξύ των συμμετεχόντων από την αρχική τιμή έως την 1η εβδομάδα (Cohend = 3.6; 95% CI, 2.2-5.0; P < .001) και ως την 4η εβδομάδα (Cohen d = 3.6; 95% CI, 2.2-4.9; P < .001)	Ναι	Όχι	Όχι	3 (11.1%)	3 (11,1%)	Ναι
7	Griffiths και συν. (2016)	GRID-HAD-17: Υψηλή δόση: - 16.2; Χαμηλή δόση: - 7.52; Effect size: 1.30, p<0.001. HAM-A: Υψηλή δόση: -17.25; Χαμηλή δόση: -9.04; Effect size: 1.23, p<0.001	Ναι	Όχι	Ναι	23 (45%)	5 (9.8%)	Ναι
8	Ross και συν. (2016)	BDI μεταξύ ομάδων: Cohen's d: 0.82, p<0.05; Υπέρ της ομάδας της ψιλοκυβίνης στην βδομάδα 7	Ναι	Όχι	Όχι	13 (45%)	3 (10.3%)	Ναι
9	Grob και συν. (2011)	BDI: Συνολική αλληλεπίδραση της ψιλοκυβίνης και της ημέρας που προσέγγισε αλλά δεν έφτασε σε στατιστική σημαντικότητα (F1,11=3.75, P=.08). Οι βαθμολογίες BDI μειώθηκαν κατά σχεδόν 30% από την πρώτη συνεδρία έως και 1 μήνα μετά τη δεύτερη συνεδρία θεραπείας (t11=-2.17, P=.05), μια διαφορά που διατηρήθηκε και έγινε σημαντική κατά το 6μηνο σημείο παρακολούθησης (t7=2.71, P=.03).	Ναι	Όχι	No	8 (66.66%)	0 (0%)	Ναι

Πίνακας 1. (συνέχεια) Χαρακτηριστικά περιλαμβανόμενων μελετών

		Rosenblatt και συν. (2024)	Raison και συν. (2023)	Rotz και συν. (2022)	Goodwin και συν. (2022)	Carhart-Harris και συν. (2021)	Davis και συν. (2021)	Griffiths και συν. (2016)	Ross και συν. (2016)	Grab και συν. (2011)	Μελέτες που πληρούν το λήμμα (%)
Title and Abstract	1a										6 από 9 (66.6%)
	1b										4 από 9 (44.4%)
Background and objectives	2a										9 από 9 (100%)
	2b										8 από 9 (88.8%)
Trial design	3a										8 από 9 (88.8%)
	3b	O	O	O	O	O	O		O	O	1 από 1 (100%)
Participants	4a										7 από 9 (77.7%)
	4b										6 από 9 (66.6%)
Interventions	5										9 από 9 (100%)
Outcomes	6a										9 από 9 (100%)
	6b	O	O	O	O	O	O	O	O	O	0 από 0
Sample size	7a										5 από 9 (55.5%)
	7b	O	O	O	O	O	O	O	O	O	0 από 0
Randomization	8a										5 από 9 (55.5%)
	8b										5 από 9 (55.5%)
	9	O									2 από 8 (25%)
	10										5 από 9 (55.5%)
Blinding	11a	O					O				5 από 7 (71.4%)
	11b	O					O				4 από 7 (57.1%)
Statistical methods	12a										8 από 9 (88.8%)
	12b	O	O	O	O	O	O	O	O	O	0 από 0
Participant flow	13a										8 από 9 (88.8%)
	13b										8 από 9 (88.8%)
Recruitment	14a										8 από 9 (88.8%)
	14b										9 από 9 (100%)
Baseline data	15										8 από 9 (88.8%)
Numbers analyzed	16										8 από 9 (88.8%)
Outcomes and estimation	17a										7 από 9 (77.7%)
	17b	O								O	5 από 7 (71.4%)
Ancillary analyzes	18	O	O			O	O		O	O	3 από 3 (100%)
Harms	19										9 από 9 (100%)
Limitations	20										6 από 9 (66.6%)
Generalizability	21										0 από 9 (0%)
Interpretations	22										9 από 9 (100%)
Registration	23										9 από 9 (100%)
Protocol	24										6 από 9 (66.6%)
Funding	25										9 από 9 (100%)
Ναι		26	29	29	26	28	24	22	19	15	
Όχι		2	3	4	6	3	6	12	13	15	
N/A (O)		9	5	4	4	5	7	3	5	6	

Εικόνα 2 CONSORT 2010 κριτήρια για τις εννιά υπό αξιολόγηση τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

1a: Identification as a randomised trial in the title; 1b: Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions; 2a: Scientific background and explanation of rationale; 2b: Specific objectives or hypotheses; 3a: Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio; 3b: Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons; 4a: Eligibility criteria for participants; 4b: Settings and locations where the data were collected; 5: The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered; 6a: Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed; 6b: Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons; 7a: How sample size was determined; 7b: When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines; 8a: Method used to generate the random allocation sequence; 8b: Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size); 9: Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned; 10: Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions; 11a: If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how; 11b: If relevant, description of the similarity of interventions; 12a: Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes; 12b: Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses; 13a: For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome; 13b: For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons; 14a: Dates defining the periods of recruitment and follow-up; 14b: Why the trial ended or was stopped; 15: A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group; 16: For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups; 17a: For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval); 17b: For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended; 18: Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory; 19: All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms); 20: Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses; 21: Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings; 22: Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence; 23: Registration number and name of trial registry; 24: Where the full trial protocol can be accessed, if available; 25: Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders

	Rosenblat και συν. (2024)	Raison και συν. (2023)	Rotz και συν. (2022)	Goodwin και συν. (2022)	Zarnhat-Harris και συν. (2021)	Davis και συν. (2021)	Griffiths και συν. (2016)	Ross και συν. (2016)	Grob και συν. (2011)	Μελέτες που πληρούν το λήμμα
Structured abstract										4 από 9
Trial design										9 από 9
Eligibility criteria for participants and the settings where the data were collected										3 από 9
Interventions intended for each group										8 από 9
Specific objective or hypothesis										5 από 9
Clearly defined primary outcome for this report										7 από 9
How participants were allocated to interventions										6 από 9
Whether or not participants, care givers, and those assessing the outcomes were blinded to group assignment										6 από 9
Number of participants randomised to each group										6 από 9
Trial status										4 από 9
Number of participants analysed in each group										3 από 9
For the primary outcome, a result for each group and the estimated effect size and its precision										5 από 9
Harms: Important adverse events or side-effects										5 από 9
General interpretation of the results										8 από 9
Registration number and name of trial register										9 από 9
Source of funding										4 από 9
Σύνολο πληρούμενων κριτηρίων (Ναι)	13	14	10	14	13	8	5	7	8	

Εικόνα 3 CONSORT for Abstracts για τις εννιά υπό αξιολόγηση μελέτες.

Τέσσερις από τις εννιά περιλήψεις των μελετών (44.4%) αξιολογήθηκαν ως δομημένες ως προς την αναφορά σχεδιασμού μελέτης, μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων. Συνολικά, τα αποτελέσματα αξιολόγησης των λημμάτων CONSORT for Abstracts διακρίνονται στην **Εικόνα 3**.

Μία μελέτη (Grob και συν., 2011) δεν αναφέρει την αναλογία κατανομής συμμετεχόντων (allocation ratio). Σε μία μόνο μελέτη (Griffiths και συν., 2016), πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στον σχεδιασμό της μελέτης μετά την έναρξή της, με μείωση της δόσης ψιλοκυβίνης από τα 30 στα 22mg/ 70kg, λόγω της αποχώρησης 2 από τους 3 πρώτους ασθενείς που έλαβαν την κάψουλα με ψιλοκυβίνη σε δοσολογία 30mg/70kg.

Σε δύο μελέτες (Griffiths και συν., 2016; Ross και συν., 2016) δεν αναφέρονται τα κριτήρια επιλεξιμότητας/ αποκλεισμού και παραπέμπουν στο συμπληρωματικό υλικό (Supplementary material). Οι τοποθεσίες στις οποίες συλλέχθηκαν τα δεδομένα δεν αναφέρονται σε τρεις μελέτες (33.3%).

Μόνο πέντε από τις εννιά υπό διερεύνηση μελέτες (55.5%) αναφέρουν πώς υπολογίστηκε το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος.

Αναφορικά με την τυχαιοποίηση, τρεις μελέτες (33.3%) (Rosenblat και συν., 2024; Raison και συν., 2023; Rotz και συν., 2022) περιλαμβάνουν πλήρη επεξήγηση για την μέθοδο, τον τύπο, τους μηχανισμούς επίτευξης και τα εμπλεκόμενα άτομα στην διαδικασία τυχαιοποίησης. Τρεις μελέτες περιλαμβάνουν μερικά στοιχεία, ενώ τρεις μελέτες (33.3%) δεν περιλαμβάνουν καμία πληροφορία για την τυχαιοποίηση, πέρα από το ότι αυτή έχει πραγματοποιηθεί (Griffiths και συν., 2016; Ross και συν., 2016; Grob και συν., 2011).

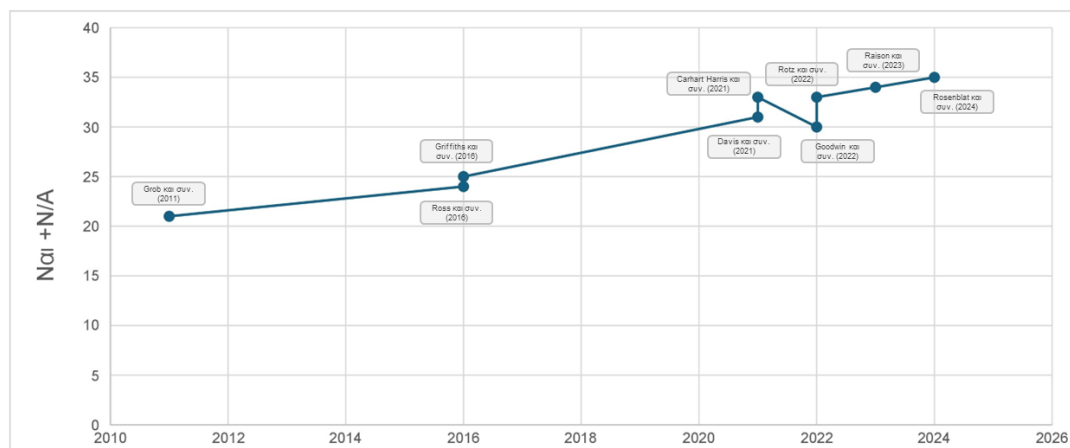
Δύο μελέτες ήταν σχεδιασμένες ως τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες λίστας αναμονής (waiting-list) και σε αυτές δεν πραγματοποιήθηκε τυφλοποίηση (Rosenblat και συν., 2024, Davis και συν., 2021). Οι λοιπές επτά μελέτες χαρακτηρίζονται ως διπλές τυφλές μελέτες. Οι πέντε από τις επτά μελέτες στις οποίες έγινε τυφλοποίηση (71.4%), διευκρινίζουν τα μέρη της μελέτης που τυφλοποιήθηκαν.

Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων περιλαμβάνεται σε όλες πλην δύο μελετών (Carhart-Harris και συν., 2021; Grob και συν., 2011).

Σχετικά με την καταγραφή των αποτελεσμάτων, θεωρήθηκε ως αποδεκτή η μη αναφορά απόλυτων αριθμών στα αποτελέσματα της πρωτογενούς έκβασης (primary outcome), εφόσον αυτά απεικονίζονται σε διάγραμμα γραμμών και συμπεριλαμβάνονται τα μεγέθη επίδρασης (effect sizes) (Rotz και συν., 2022; Ross και συν., 2016). Η παραπομπή σε συμπληρωματικό υλικό εκτός του κύριου κειμένου (Supplementary material) για όλες τις δευτερογενείς εκβάσεις (Davis και συν., 2021; Rosenblat και συν., 2024) δεν θεωρήθηκε αποδεκτή.

Τέλος, η αναφορά των περιορισμών της εκάστοτε μελέτης, θεωρείται επαρκής σε έξι από τις εννιά μελέτες (66.6%). Καμία μελέτη δεν κρίθηκε ικανή ώστε τα αποτελέσματα της να γενικευτούν σε πραγματικό κλινικό πληθυσμό. Τα ανωτέρω αναλύονται στην ενότητα της Συζήτησης.

Κατόπιν αξιολόγησης όλων των λημμάτων για κάθε μελέτη, το συνολικό μέσο σκορ πλήρωσης των κριτηρίων που προκύπτει είναι 65% (εύρος: 40% – 78%) και όταν συμπεριλαμβάνονται ως θετικές στο σκορ οι βαθμολογήσεις N/A προκύπτει συνολικό σκορ 78% (εύρος: 57% – 94%). Καμία από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες δεν πληρούσε όλα τα κριτήρια δήλωσης CONSORT. Ανά τα έτη, παρατηρείται αύξηση της συμμόρφωσης στα κριτήρια CONSORT, όπως αναδεικνύεται στην **Εικόνα 4**.



Εικόνα 4 Αύξηση της συμμόρφωσης στα κριτήρια CONSORT από το 2011 ως το 2024. Για κάθε μελέτη αθροίζονται τα λήμματα που πληρούνται (Ναι) και τα λήμματα που δεν είναι συμβατά με την υπό αξιολόγηση μελέτη (N/A).

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη εντόπισε εννιά τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) μεταξύ των ετών 2000 και 2024 που διερευνούν την αποτελεσματικότητα της ψιλοκυβίνης στις καταθλιπτικές διαταραχές και αξιολόγησε την ποιότητα καταγραφής βάσει των κριτηρίων CONSORT 2010. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης CONSORT δείχνουν πως η ποιότητα καταγραφής στις περιλαμβανόμενες μελέτες είναι γενικώς υψηλή, όπως αναδεικνύεται από το συνολικό μέσο

σκορ πλήρωσης των κριτηρίων. Παρά το ότι οι καμία από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες δεν πληρούσε όλα τα κριτήρια, στο παρόν δείγμα μελετών παρατηρείται ότι από το 2011 ως το 2024, υπάρχει βελτίωση στην συμμόρφωση με τα κριτήρια CONSORT και συνεπώς στην ποιότητα καταγραφής δεδομένων στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Εικόνα 4).

Όσον αφορά την ενότητα «Τίτλος και Περίληψη», έξι από τις εννιά μελέτες περιλαμβάνουν στον τίτλο τους ότι πρόκειται για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ενώ μόνο τέσσερις στις εννιά αξιολογήθηκαν ως έχουσες δομημένη περίληψη. Η σημασία ευθυγράμμισης με τα παραπάνω κριτήρια για τον Τίτλο και την Περίληψη θεωρείται μείζονα για δύο κύριους λόγους. Πρώτον, κατά την εφαρμογή μιας παραδοσιακής μεθόδου διαλογής της βιβλιογραφίας για συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs), οι ερευνητές συνήθως αποφασίζουν αν μια μελέτη θα προχωρήσει σε περαιτέρω αξιολόγηση, εξετάζοντας τον τίτλο και την περίληψη²⁴. Οι μελέτες που αναφέρουν την τυχαιοποίηση στον τίτλο και περιλαμβάνουν δομημένες περιλήψεις με επαρκείς πληροφορίες διευκολύνουν τους ερευνητές να διεκπεραιώσουν γρήγορα την αρχική φάση διαλογής. Σε αντίθετη περίπτωση, υπάρχει ο κίνδυνος οι μελέτες να αποκλειστούν από τη διαδικασία αξιολόγησης. Δεύτερον, μια περίληψη που στερείται επαρκών πληροφοριών ή παρουσιάζεται ακατάλληλα μπορεί να παραπλανήσει τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων που δεν έχουν πρόσβαση στο πλήρες κείμενο, οδηγώντας σε εσφαλμένες αποφάσεις για την υγειονομική φροντίδα. Άλλωστε, πρέπει να λάβουμε υπόψη πως ένας μεγάλος όγκος της επιστημονικής βιβλιογραφίας δεν είναι καθολικά προσβάσιμος, πλην των περιλήψεων των αντίστοιχων μελετών²⁵.

Στην ενότητα «Μέθοδοι», παρατηρείται ότι σχεδόν στις μισές μελέτες (45.5%) δεν αναφέρεται αν πραγματοποιήθηκε υπολογισμός μεγέθους δείγματος. Επιπλέον, ο συνολικός αριθμός συμμετεχόντων σε κάθε μία από τις υπό διερεύνηση μελέτες, είναι γενικά χαμηλός, ζήτημα που αξιολογείται ως περιορισμός τους, παρόλο που σε ορισμένες από αυτές δεν αναφέρεται ως τέτοιος. Είναι προφανές ότι μία μελέτη που χρησιμοποιεί μικρό μέγεθος δείγματος και δεν διευκρινίζει τον τρόπο υπολογισμού του, μπορεί να αμφισβητηθεί αναφορικά με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της. Άλλωστε, κάθε μελέτη με μικρό μέγεθος δείγματος, καθίσταται περισσότερο ευάλωτη σε πιθανές αποχωρήσεις συμμετεχόντων (drop-outs)²⁶. Πράγματι, κάποιες από τις μελέτες είχαν ποσοστό αποχώρησης μετά την τυχαιοποίηση υψηλότερο του 10%. Από την άλλη, ένα υπερβολικά μεγάλο μέγεθος δείγματος μπορεί να σημαίνει σπατάλη προϋπολογισμού ή ακόμα να οδηγήσει σε ενίσχυση στατιστικά σημαντικών αλλά μη κλινικά σημαντικών διαφορών. Για τους παραπάνω λόγους, ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος και η αναφορά αυτού εντός της μελέτης, κρίνονται απαραίτητα.

Η τυχαιοποίηση και η τυφλοποίηση αποτελούν κρίσιμα στοιχεία της μεθοδολογίας μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής²⁷⁻²⁸. Αναλυτική αναφορά στις διαδικασίες αυτές, μπορεί να μειώσει την προκατάληψη (bias) και συνεπώς να αυξήσει την αξιοπιστία της μελέτης. Η καταγραφή της διαδικασίας τυχαιοποίησης συμμορφώνεται πλήρως με τα κριτήρια CONSORT σε τρεις μόνο μελέτες, ενώ οι περισσότερες εξ' αυτών δεν αναφέρονται στους μηχανισμούς που χρησιμοποιήθηκαν για την υλοποίηση της ακολουθίας τυχαίας κατανομής.

Δύο μελέτες είναι σχεδιασμένες ως τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές λίστας αναμονής (waiting-list), σχεδιασμός που αποτελεί εξαρχής περιορισμό τους, όπως αναφέρεται εντός του κειμένου τους, καθώς η μη εφαρμογή τυφλοποίησης, οδηγεί σε προκατάληψη προσδοκίας των συμμετεχόντων. Επιπλέον, αναφορικά με την τυφλοποίηση, θα πρέπει να αναφερθεί ότι συνολικά προκύπτει εξ' αρχής ένα δομικό ζήτημα στις κλινικές δοκιμές που διερευνούν ψυχοδελικά φάρμακα. Οι ψυχοδελικές επιδράσεις κατά την χορήγηση της παρέμβασης, την αποκαλύπτουν, πραγματοποιώντας λειτουργική από-τυφλοποίηση, ιδιαίτερα όταν η ομάδα ελέγχου της μελέτης χρησιμοποιεί ως εικονικό φάρμακο ανενεργό δραστική ουσία Ως συνέπεια ανακύπτει σφάλμα προσδοκίας (expectancy bias)²⁹. Ο περιορισμός αυτός αναφέρεται σε πέντε

από τις επτά μελέτες που τις αφορά (Raison και συν, 2023; Goodwin και συν, 2022; Rotz και συν., 2022; Carhart-Harris και συν, 2021; Ross και συν., 2016). Στην βιβλιογραφία προτείνονται ως λύσεις, πρώτον, η χρησιμοποίηση ενεργούς δραστικής ουσίας ως εικονικό φάρμακο, δεύτερον, η χρήση της ίδιας δραστικής ουσίας, εν προκειμένω της ψιλοκυβίνης σε χαμηλότερη δοσολογία και, τρίτον, η αξιολόγηση της τυφλοποίησης.³⁰ Πράγματι, τρεις από τις περιλαμβανόμενες μελέτες, χρησιμοποιούν την ενεργό δραστική ουσία νιασίνη ως εικονικό φάρμακο (Raison και συν, 2023; Ross και συν, 2016; Grob και συν, 2011). Παρόλα αυτά, στους περιορισμούς της μελέτης τους, οι Raison και συν. σχολιάζουν ότι πιθανώς η μεγάλη συχνότητα αποχωρήσεων στην ομάδα που έλαβε νιασίνη, οφείλεται στην λειτουργική από-τυφλοποίηση των συμμετεχόντων. Μία μελέτη (Goodwin και συν., 2022) χρησιμοποιεί στις τρεις ομάδες την ψιλοκυβίνη σε τρεις διαφορετικές δοσολογίες (1mg ως εικονικό φάρμακο, 10mg και 25mg). Τέλος, σε μία μόνο (Griffiths και συν., 2016) αναφέρεται πως αξιολογήθηκε η ικανότητα των συμμετεχόντων και των ερευνητών να μαντέψουν σε ποια ομάδα ανήκουν, ώστε να αξιολογηθεί η τυφλοποίηση.

Ένα επιπλέον ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ψιλοκυβίνης, είναι πως η πρώτη ή μοναδική χορήγηση έχει ισχυρότερο και μακρόχρονο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα συγκριτικά με τις επόμενες³¹. Στα παραπάνω άλλωστε στηρίζονται οι περιορισμένες σε αριθμό χορηγήσεις της με στόχο το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα, σε αντίθεση με τις συμβατικές αντικαταθλιπτικές αγωγές. Υπό αυτό το πρίσμα, παρά το ότι παρελθοντική χρήση παραισθησιογόνων στη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων αναφέρεται σε οκτώ από τις εννιά υπό διερεύνηση μελέτες, με τα ποσοστά αυτών να έχουν εύρος 6 – 72% επί του συνόλου τους, δεν την μελετούν ως πιθανό συγχυτικό παράγοντα.

Το παραπάνω ζήτημα, αποτελεί περιορισμό στις μελέτες με διασταυρούμενο σχεδιασμό (cross-over design), καθώς δεν μπορεί να αξιολογηθεί αν θετικά αποτελέσματα τα οποία συμπίπτουν χρονικά με την χορήγηση του εικονικού φαρμάκου, οφείλονται σε αυτό ή στις μακρόχρονες επιδράσεις της ψιλοκυβίνης, για την ομάδα που την έλαβε πρώτη. Ο σχεδιασμός αυτός αναφέρεται ως περιορισμός της μελέτης σε όσες τον έχουν (Griffiths και συν, 2016; Ross και συν, 2016; Grob και συν, 2011) και σαφώς η ασφάλεια γενίκευσης των αποτελεσμάτων είναι χαμηλότερη συγκριτικά με τις μελέτες παράλληλων ομάδων (parallel group).

Κοινός περιορισμός που αναφέρεται στις περισσότερες από τις μελέτες υπό διερεύνηση είναι η μη συμπερίληψη διαφορετικών εθνοτικών ομάδων, φύλων και κοινωνικοοικονομικών επιπέδων, γεγονός που περιορίζει την αντιπροσώπευση του γενικού πληθυσμού. Για παράδειγμα, η μελέτη των Grob και συν., είχε 12 συμμετέχοντες, εκ των οποίων οι 11 ήταν γυναίκες (87.5%). Αυτός ο περιορισμός επηρεάζει την εξαγωγή γενικεύσιμων συμπερασμάτων, τα οποία με μεγαλύτερη ασφάλεια μπορούμε να θεωρήσουμε ότι αφορούν Καυκάσιους με υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης.

Επιπλέον, η ασφάλεια γενίκευσης των αποτελεσμάτων σε μελέτες οι οποίες έχουν διενεργηθεί σε ένα κέντρο, είναι χαμηλότερη, καθώς πιθανώς οι συμμετέχοντες παρουσιάζουν κοινές δημογραφικές ιδιαιτερότητες. Μόνο δύο από τις υπό διερεύνηση μελέτες έχουν πολυκεντρικό σχεδιασμό (Raison και συν, 2023; Goodwin και συν, 2022).

Τα αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού που εφαρμόζονται στις περισσότερες μελέτες σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες ασφαλείας για κλινικές δοκιμές ψυχεδελικών, σχετίζονται ισχυρά με την μείωση της δυνατότητας γενίκευσης των αποτελεσμάτων σε πραγματικές κλινικές πληθυσμιακές ομάδες. Πράγματι, η μη συμμετοχή ασθενών με συνυπάρχουσα διαταραχή προσωπικότητας, διπολική διαταραχή, σωματική νόσο ή και συγγενή πρώτου βαθμού με διάγνωση διπολικής διαταραχής ή ψύχωσης, αναφέρεται ως περιορισμός στις περισσότερες από τις διερεύνηση μελέτες. Η μελέτη των Rosenblat και συνεργατών (2024) αποτελεί την μόνη που αίρει τον παραπάνω περιορισμό, μειώνοντας τα κριτήρια αποκλεισμού και

περιλαμβάνοντας εντός της συμμετέχοντες με άλλες συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαγνώσεις. Ειδικότερα, η αυτοκτονικότητα αφορά ένα σημαντικό ποσοστό των πασχόντων από καταθλιπτική διαταραχή³². Καμία από τις υπό διερεύνηση μελέτες δεν περιλαμβάνει ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος αυτοκτονίας είναι ενεργός στο παρόν ή πρόσφατο παρελθόν από την διενέργεια της μελέτης. Ο αποκλεισμός τους στερεί την δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων σε αυτήν την κατηγορία ασθενών.

Η θεραπευτική χρήση των ψυχεδελικών περιλαμβάνει απαραίτητα ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, με τα ψυχεδελικά να θεωρούνται συμπληρωματικά της ψυχοθεραπείας³³. Συνεπώς, η ομοιογένεια στις ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις μεταξύ των συμμετεχόντων είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της εγκυρότητας και για την εξασφάλιση δίκαιης σύγκρισης μεταξύ των φαρμακευτικών παρεμβάσεων. Σε απουσία αξιολόγησης της ομοιογένειας, δεν είναι δυνατό να διαπιστωθεί εάν η επίδραση της θεραπείας οφείλεται στην φαρμακευτική παρέμβαση ή σε μη ειδικούς παράγοντες της ψυχοθεραπείας. Σχετικά με το παραπάνω, μία μελέτη αναφέρει ως περιορισμό της το διαφορετικό υπόβαθρο και την απουσία εξειδικευμένου επίσημου προγράμματος εκπαίδευσης για τους θεραπευτές (Davis και συν, 2021). Επιπρόσθετα, ακόμα και αυτές που υιοθετούν εξειδικευμένη εκπαίδευση των θεραπειών και πρωτόκολλο της παρεχόμενης ψυχοθεραπείας, δεν προβαίνουν σε αξιολόγηση των θεραπειών ως προς την πιστότητα εφαρμογής του (Raison και συν, 2023), ζήτημα που κάποιες από τις μελέτες αναφέρουν ως περιορισμό τους. Συνεπώς, η γενίκευση των αποτελεσμάτων δεν θεωρείται ασφαλής, καθώς σε αυτά πιθανώς υπεισέρχονται μη ειδικοί θεραπευτικοί παράγοντες. Στην βιβλιογραφία προτείνεται η χρήση τυποποιημένων εργαλείων για την αξιολόγηση της ακεραιότητας της ψυχοθεραπείας και της θεραπευτικής συμμαχίας, ώστε να ποσοτικοποιούνται πιθανές συστηματικές διαφορές.

Όσον αφορά την δυνατότητα εφαρμογής (applicability) της θεραπείας υποστηριζόμενης με ψιλοκυβίνη, δύο κύρια ζητήματα, αναφέρονται στην βιβλιογραφία. Πρώτο αποτελεί το υψηλό κόστος της παρέμβασης, καθώς απαιτούνται αρκετοί εξειδικευμένοι θεραπευτές και ψυχίατροι για τη χορήγηση της, όπως και πολλές ώρες δέσμευσης τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους θεραπευτές. Ανάλογα με το εκάστοτε σύστημα υγείας, η οικονομική επιβάρυνση αφορά άλλοτε τον ασθενή και άλλοτε το κράτος, όμως σε κάθε περίπτωση, η πρόσβαση στη θεραπεία ή η εφαρμογή αυτής ενδέχεται να διακυβευτεί, λόγω του σχετικού υψηλού κόστους. Δεύτερον, οι ήδη επιβαρυνόμενοι ασθενείς, πάσχοντες από καταθλιπτική συμπτωματολογία, μπορεί να είναι απρόθυμοι να συμμετάσχουν σε μια τέτοια παρέμβαση επειδή οι υψηλές δόσεις ψιλοκυβίνης έχουν μερικές φορές συσχετιστεί με παροδικά επεισόδια έντονης ψυχικής δυσφορίας, φόβου ή άγχους³⁴.

Η παρούσα μελέτη είχε κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, έγινε αναζήτηση σε μία μόνο βάση δεδομένων, αυτή της MedLine και, επιπλέον, στην βιβλιογραφία των υπό διερεύνηση μελετών και δημοσιευμένων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων σχετικών με το ζήτημα. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με την γνώση του συγγραφέα, δεν υπάρχουν μέχρι την 23^η Ιουλίου 2024 άλλες δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες πληρούν τα κριτήρια επιλεξιμότητας που τέθηκαν. Δεύτερον, υπάρχει εγγενής υποκειμενικότητα στον τρόπο με τον οποίο κρίνεται η τήρηση της δήλωσης CONSORT. Επιπλέον, η αξιολόγηση των μελετών έγινε από έναν μόνο αξιολογητή.

Συμπεράσματα

Η αξιολόγηση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs) που διερευνούν την αποτελεσματικότητα της ψιλοκυβίνης στην κατάθλιψη αναδεικνύει πρόοδο αλλά και συνεχιζόμενες προκλήσεις στην ποιότητα καταγραφής τους. Παρά τη σαφή αύξηση της

συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες οδηγίες CONSORT τα τελευταία 14 έτη, καμία μελέτη δεν πληροί όλα τα κριτήρια, με συνηθέστερες ανεπάρκειες την ελλιπή αναφορά των μεθόδων τυχαιοποίησης, τα σχετικά μικρά μεγέθη δείγματος και την απουσία πλήρους καταγραφής των περιορισμών. Επιπλέον, η γενίκευση των ευρημάτων αυτών των μελετών είναι περιορισμένη λόγω παραγόντων όπως η έλλειψη δημογραφικής ποικιλομορφίας και τα αυστηρά κριτήρια επιλογής συμμετεχόντων. Τέλος, δομικά προβλήματα που σχετίζονται με την έρευνα σε παραισθησιογόνα και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, αποτελούν η αναποτελεσματική τυφλοποίηση, ο ρόλος της υποστηρικτικής ψυχοθεραπείας και τα αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού που τίθενται. Για την ενίσχυση της αξιοπιστίας και της εφαρμοσιμότητας των μελλοντικών ερευνών, είναι κρίσιμη η βελτίωση στην συμμόρφωσή με τα πρότυπα καταγραφής και η αντιμετώπιση των εντοπισμένων περιορισμών.

Βιβλιογραφία

- ¹ World Health Organization. (2023). *Depressive Disorder (depression)*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- ² Daly, E. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Gaynes, B. N., Warden, D., Morris, D. W., Luther, J. F., Farabaugh, A., Cook, I., & Rush, A. J. (2010). Health-related quality of life in depression: a STAR*D report. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 22(1), 43–55.
- ³ Wasserman, D., Rihmer, Z., Rujescu, D., Sarchiapone, M., Sokolowski, M., Titelman, D., Zalsman, G., Zemishlany, Z., & Carli, V. (2012). Az Európai Pszichiátriai Szövetség (European Psychiatric Association, EPA) útmutatója az öngyilkosság kezelésére és megelőzésére [The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention]. *Neuropsychopharmacologia Hungarica : a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 14(2), 113–136.
- ⁴ Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- ⁵ Halberstadt A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural brain research*, 277, 99–120. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.016>
- ⁶ Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(11), 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1110>
- ⁷ Nichols D. E. (2020). Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *The Journal of antibiotics*, 73(10), 679–686. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0311-8>
- ⁸ Haridy R. (2023). Australia to prescribe MDMA and psilocybin for PTSD and depression in world first. *Nature*, 619(7969), 227–228. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-02093-8>
- ⁹ Goods, T. (2023, July 3). *Update on MDMA and psilocybin access and safeguards from 1 July 2023*. Therapeutic Goods Administration (TGA). <https://www.tga.gov.au/news/news/update-mdma-and-psilocybin-access-and-safeguards-1-july-2023>
- ¹⁰ Norring, S. A., & Spigarelli, M. G. (2024). The Promise of Therapeutic Psilocybin: An Evaluation of the 134 Clinical Trials, 54 Potential Indications, and 0 Marketing Approvals on ClinicalTrials.gov. *Drug design, development and therapy*, 18, 1143–1151. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S443177>
- ¹¹ U.S. National Library of Medicine. (2019). *Clinicaltrials.gov*. Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>
- ¹² Begg, C., Cho, M., Eastwood, S., Horton, R., Moher, D., Olkin, I., Pitkin, R., Rennie, D., Schulz, K. F., Simel, D., & Stroup, D. F. (1996). Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*, 276(8), 637–639. <https://doi.org/10.1001/jama.276.8.637>
- ¹³ Moher, D., Schulz, K. F., Altman, D., & CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials) (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*, 285(15), 1987–1991. <https://doi.org/10.1001/jama.285.15.1987>
- ¹⁴ Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., & CONSORT Group (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
- ¹⁵ Rosenblat, J. D., Meshkat, S., Doyle, Z., Kaczmarek, E., Brudner, R. M., Kratiuk, K., Mansur, R. B., Schulz-Quach, C., Sethi, R., Abate, A., Ali, S., Bawks, J., Blainey, M. G., Brietzke, E., Cronin, V., Danilewitz, J., Dhawan, S., Di Fonzo, A., Di Fonzo, M., Drzadzewski, P., ... McIntyre, R. S. (2024). Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med (New York, N.Y.)*, 5(3), 190–200.e5. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.005>
- ¹⁶ Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Slosower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., Mletzko, T., ... Griffiths, R. R. (2023). Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(9), 843–853. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530>

- ¹⁷ von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoransky, K., Seifritz, E., Nowak, A., Nowak, P., Jäncke, L., Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2022). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*, 56, 101809. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101809>
- ¹⁸ Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Brusch, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., Forbes, M., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *The New England journal of medicine*, 387(18), 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- ¹⁹ Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England journal of medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- ²⁰ Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- ²¹ Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- ²² Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzis, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- ²³ Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of general psychiatry*, 68(1), 71–78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- ²⁴ Mateen, F. J., Oh, J., Tergas, A. I., Bhayani, N. H., & Kamdar, B. B. (2013). Titles versus titles and abstracts for initial screening of articles for systematic reviews. *Clinical epidemiology*, 5, 89–95. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S43118>
- ²⁵ Barbour, V., Chinnock, P., Cohen, B., & Yamey, G. (2006). The impact of open access upon public health. *Bulletin of the World Health Organization*, 84(5), 339. <https://doi.org/10.2471/blt.06.032409>
- ²⁶ Dettori J. R. (2011). Loss to follow-up. *Evidence-based spine-care journal*, 2(1), 7–10. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267080>
- ²⁷ Lim CY, In J. Randomization in clinical studies. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Jun;72(3):221-232. doi: 10.4097/kja.19049. Epub 2019 Apr 1. Erratum in: *Korean J Anesthesiol*. 2019 Aug;72(4):396. doi: 10.4097/kja.19049.e1. PMID: 30929415; PMCID: PMC6547231.
- ²⁸ Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, Kunz R, Akl EA, Schünemann H, Briel M, Nordmann AJ, Pregno S, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;2011(4):MR000012. doi: 10.1002/14651858.MR000012.pub3. PMID: 21491415; PMCID: PMC7150228.
- ²⁹ Muthukumaraswamy SD, Forsyth A, Lumley T. Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Sep;14(9):1133-1152. doi: 10.1080/17512433.2021.1933434. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34038314.
- ³⁰ Hovmand OR, Poulsen ED, Arnfred S, Storebø OJ. Risk of bias in randomized clinical trials on psychedelic medicine: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2023 Jul;37(7):649-659. doi: 10.1177/02698811231180276. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37403379; PMCID: PMC10350724.
- ³¹ Li NX, Hu YR, Chen WN, Zhang B. Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022 Jan 1;296:26-34. doi: 10.1016/j.jad.2021.09.041. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34587546.
- ³² Orsolini L, Latini R, Pompili M, Serafini G, Volpe U, Vellante F, Fornaro M, Valchera A, Tomasetti C, Fraticelli S, Alessandrini M, La Rovere R, Trotta S, Martiniotti G, Di Giannantonio M, De Berardis D. Understanding the Complex of Suicide in Depression: from Research to Clinics. *Psychiatry Investig*. 2020 Mar;17(3):207-221. doi: 10.30773/pi.2019.0171. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32209966; PMCID: PMC7113180.
- ³³ Barber GS, Aaronson ST. The Emerging Field of Psychedelic Psychotherapy. *Curr Psychiatry Rep*. 2022 Oct;24(10):583-590. doi: 10.1007/s11920-022-01363-y. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36129571; PMCID: PMC9553847.
- ³⁴ Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Dec;218(4):649-65. doi: 10.1007/s00213-011-2358-5. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21674151; PMCID: PMC3308357.