

Position Paper - Een nuchtere kijk op psychedelica
t.b.v. Rondetafelgesprek therapeutisch/medisch gebruik van psychedelica
Auteur: Michiel van Elk

Psychedelische middelen zoals LSD, psilocybine en DMT staan weer volop in de belangstelling. Terwijl in de jaren '60 al werd gewezen op de potentieel therapeutische toepassingen van psychedelica voor de behandeling van onder andere, depressie, verslaving en doodsangst, lijkt het onderzoek hiernaar het afgelopen decennium in een stroomversnelling te komen. De eerste resultaten van dit onderzoek lijken veelbelovend en de media berichten unaniem positief over psychedelica als *magic bullet* voor een breed scala aan aandoeningen. Maar wat is er nu écht bekend over de werking van psychedelica en hoe zouden deze middelen ingezet kunnen worden in de geestelijke gezondheidszorg?

(1) Wat zijn psychedelica?

Er wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen drie verschillende typen psychedelica. Ten eerste: de **klassieke psychedelica** zijn stoffen zoals LSD en psilocybine (de actieve stof in magische truffels en paddo's) die een sterk bewustzijnsveranderend effect oproepen. Ten tweede: de **empathogenen** betreffen middelen zoals MDMA en 2CB die een sterk gevoel van empathie en verbondenheid veroorzaken. Ten derde zijn er de **dissociatieven**, waaronder ketamine en salvia divinorum vallen. Dit zijn middelen die een sterke dissociatieve ervaring oproepen, waarbij met zich minder verbonden voelt met het lichaam.

(2) Hoe werken psychedelica?

Van de klassieke psychedelica weten we dat ze zich binden aan de serotonine-receptor in het brein. Dit veroorzaakt naast de hallucinogene effecten, ook de afgifte van stoffen die de groei van nieuwe neurale verbindingen bevorderen (de zogenaamde **neuroplasticiteit**).¹ Klassieke psychedelica onderdrukken de filterwerking van het brein, waardoor de waarneming intenser kan lijken. Ook zorgen klassieke psychedelica ervoor dat de voorspellingen die ons brein normaal gesproken maakt, even op losse schroeven worden gezet, waardoor de wereld als meer 'verrassend' kan worden waargenomen. De empathogenen werken juist primair via het zogenaamde serotonine-transporter mechanisme en zorgen voor een tijdelijk verhoogde hoeveelheid serotonine en de aanmaak van oxytocine (het 'knuffelhormoon'). Dissociatieven werken primair door de NMDA-receptor te blokkeren en verhogen op hun beurt ook weer de neuroplasticiteit.

(3) Waar zijn psychedelica goed voor?

Alle psychedelica roepen een sterke emotionele en soms zelfs mystieke ervaring op, die voor veel mensen een grote (vaak positieve) impact kan hebben op hun leven men voelt zich beter, creatiever, meer verbonden en mindful.^{2,3} Onderzoek naar de therapeutische toepassingen van klassieke psychedelica laat zien dat – mits toegepast in een ondersteunende therapeutische context – deze middelen kunnen helpen bij de behandeling van depressie, verslaving (alcohol en nicotine) en angst om te sterven (bij een levensbedreigende ziekte). MDMA lijkt succesvol te worden toegepast bij de behandeling van post-traumatische-stress-stoornis en ketamine wordt toegepast bij de behandeling van therapieresistente depressie. Alhoewel de eerste resultaten veelbelovend lijken is er nog veel onzekerheid over hoe goed psychedelische therapie nu precies helpt.^{4,5} Er zijn veel problemen waar het klinisch onderzoek mee kampt, zoals (a) het 'breaking-blind probleem' (proefpersonen hebben al snel door of ze in de actieve of de placebo-conditie zitten), (b) het placebo-effect (sterke verwachtingen omtrent de uitkomsten van de therapie), (c) selectie-bias waardoor alleen zeer gemotiveerde patiënten meedoen, (d) kleine steekproefgroottes waardoor de generaliseerbaarheid te wensen over laat, (e) gebrek aan lange-

termijn metingen, waardoor onduidelijk is hoe lang de effecten aanhouden en (f) conflict-of-interest omdat veel onderzoek gesponsord wordt door de farmaceutische industrie. **Om deze problemen te verhelpen en sterkere conclusies te kunnen trekken rondom de effectiviteit van psychedelica, is er grootschaliger en meer onafhankelijk onderzoek nodig.**

(4) Wat zijn de uitdagingen?

De belangrijkste gevaren bij het gebruik van psychedelica zijn (a) het risico op psychose in de familie, (b) interactie met andere medicatie waardoor het serotonine-syndroom kan optreden, (c) het optreden van een 'bad trip' waarbij men bang is om de controle los te laten.⁶ Om het risico van psychedelica te minimaliseren is het van belang om – naast een goede screening van patiënten - veel aandacht te besteden aan 'set' en 'setting'.⁷ 'Set' verwijst naar de gemoedstoestand en verwachtingen van de deelnemer. De 'setting' verwijst naar de context waarin de psychedelische ervaring plaatsvindt, dus bijvoorbeeld de fysieke ruimte en de muziek die wordt afgespeeld. Bij alle farmacologische interventies spelen niet-farmacologische factoren een rol (bijv. de voorlichting die een psychiater geeft over antidepressiva). Bij psychedelica is de rol van deze factoren echter nog vele malen groter, omdat deze middelen de suggestibiliteit verhogen en mensen extra gevoelig maken voor de omgeving. **Bij eventuele toepassing van psychedelica als medicijn in de GGZ is het dan ook belangrijk om te beseffen dat het nooit het medicijn op zich is dat effectief is, maar juist de combinatie van psychedelica én psychotherapie.**

(5) Hoe zou de toekomst eruit kunnen zien?

Psychedelische therapie zou potentieel kunnen bieden voor de behandeling van specifieke patiëntengroepen. Voor de toepassing van psychedelische therapie zijn goed opgeleide en gekwalificeerde therapeuten nodig, die oog hebben voor het belang van set en setting. En om beter te begrijpen welke patiënten met name baat zouden kunnen hebben bij psychedelica, is méér en grootschaliger onderzoek nodig, waarbij de individuele en unieke kenmerken van elke patiënt worden meegenomen. **Op die manier zouden psychedelica op termijn hun weg kunnen vinden in de specialistische GGZ, als onderdeel van een breder pallet aan psychotherapeutische en farmacologische interventies.**

Referenties

- 1 van Elk, M. & Yaden, D. B. Pharmacological, Neural, and Psychological Mechanisms underlying Psychedelics: A Critical Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **104793** (2022).
- 2 Griffiths, R. R. *et al.* Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacol* **218**, 649-665 (2011).
- 3 Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U. & Jesse, R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacol* **187**, 268-283 (2006). <https://doi.org:10.1007/s00213-006-0457-5>
- 4 Aday, J. S. *et al.* Great Expectations: recommendations for improving the methodological rigor of psychedelic clinical trials. *Psychopharmacology (Berl)* **239**, 1989-2010 (2022). <https://doi.org:10.1007/s00213-022-06123-7>
- 5 Muthukumaraswamy, S. D., Forsyth, A. & Lumley, T. Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* **14**, 1133-1152 (2021). <https://doi.org:10.1080/17512433.2021.1933434>
- 6 Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol* **30**, 1279-1295 (2016). <https://doi.org:10.1177/0269881116678781>
- 7 Hartogsohn, I. Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *J Psychopharmacol* **30**, 1259-1267 (2016). <https://doi.org:10.1177/0269881116677852>