

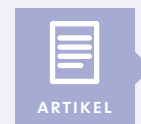
Neurowetenschappelijke en psychologische verklaringen voor de therapeutische effecten van psychedelica

M. VAN ELK

- ACHTERGROND** Psychedelica bieden een therapeutisch potentieel voor de behandeling van psychische aandoeningen, maar hoe psychedelica precies werken, is nog onduidelijk.
- DOEL** Bespreken van verschillende mechanismen die de therapeutische werking van klassieke psychedelica kunnen verklaren.
- METHODE** Onderscheid maken tussen verschillende verklaringsniveaus: het farmacologische, neurocognitieve en psychologische niveau.
- RESULTATEN** Op farmacologisch niveau beïnvloeden klassieke psychedelica via de serotoninereceptor de aanmaak van glutamaat en brain-derived neurotrophic factor (BDNF), die een gunstig effect hebben op de neurogenese. Psychedelica hebben ook een ontstekingsremmende en daarmee beschermende werking op het brein. Op neurocognitief niveau leiden klassieke psychedelica tot een afname van activatie van het defaultmodenetwerk (DMN), dat geassocieerd is met rumineren en zelfreflectie. Daarnaast neemt de entropie van het brein toe, waarbij er meer verbindingen tot stand komen tussen verschillende hersengebieden. Op psychologisch niveau berust de therapeutische werking op de mystieke eenheidservaring, maar ook op gevoelens van ontzag, verbondenheid en een versterkte waarneming van emoties.
- CONCLUSIE** Psycholytische en psychedelische therapie grijpen in op verschillende niveaus, maar uiteindelijk is het waarschijnlijk de combinatie van mechanismes die ons helpt begrijpen waarom psychedelica – in de juiste set en setting – succesvol toegepast kunnen worden in de therapeutische praktijk.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 677-683

TREFWOORDEN hersenen, neurogenese, neurotransmitters, psychedelica, therapie



ARTIKEL



Het laatste decennium wordt er weer serieus wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de therapeutische effecten van psychedelica. De resultaten van de eerste klinische trials lijken veelbelovend – zo blijkt ook uit de verschillende bijdragen aan dit themanummer. Maar hoe vallen deze effecten van psychedelica te verklaren vanuit neurobiologisch en psychologisch perspectief? Wat zijn de onderliggende causale mechanismen die ons helpen om te begrijpen hoe psychedelica deze korte- en langetermijneffecten bewerkstelligen?

In dit artikel zal ik een kort overzicht geven van de belangrijkste verklaringen die in de literatuur geopperd zijn voor de werking van psychedelica. Ik maak daarbij een onderscheid tussen verklaringen op verschillende niveaus: 1. farmacologische, 2. neurocognitieve en 3. psychologische aspecten (zie **FIGUUR 1**). Ten slotte zal ik de relatie tussen de verschillende niveaus en de implicaties voor de psychotherapeutische praktijk bespreken.

Farmacologische mechanismen van klassieke psychedelica

De term ‘psychedelica’ reserveer ik in dit artikel voor de klassieke psychedelica, de zogenaamde serotonerge hallucinogene middelen, waaronder lsd, psilocybine en dmt. Deze middelen hebben als gemeenschappelijk kenmerk dat de werkzame stof qua structuur lijkt op serotonine – een neurotransmitter die veelvuldig voorkomt in het menselijk brein en die betrokken is bij de signaaloverdracht tussen neuronen. Onderzoek uit de jaren 50 en 60 van de vorige eeuw heeft laten zien dat er kruistolerantie optreedt tussen bijvoorbeeld lysergeenzuurdi-ethylamide (lsd) en psilocybine, waarbij de werkzaamheid van de drugs afneemt bij frequent en herhaald gebruik (Nichols 2004). Deze kruistolerantie wijst erop dat het werkingsmechanisme vergelijkbaar is en verloopt via een subtype van de serotoninereceptor.

Vervolgonderzoek heeft inderdaad laten zien dat veel psychedelica primair werken door zich te binden aan een specifieke serotoninereceptor, de 5-HT_{2A}-receptor. Wanneer bijvoorbeeld een stof wordt toegediend die deze receptor blokkeert – een receptorantagonist zoals ketanserine – dan treden de typische effecten die een psychedelische ervaring kenmerken, zoals de visuele effecten en synesthesie, waarbij informatie uit verschillende zintuigen met elkaar versmolten raakt, niet op (Vollenweider e.a. 1998).

5-HT_{2A}-receptoren zijn betrokken bij de signaaloverdracht op verschillende plekken in ons lichaam en brein, en zijn betrokken bij een breed scala aan processen, uiteenlopend van leren en geheugen, de verwerking van pijnprikkels en de waak-slaapcyclus. De 5-HT_{2A}-receptoren zijn met name in hoge mate geconcentreerd in een specifiek type neuronen (de zogenaamde piramidale neuronen in laag 5 van de neocortex), die betrokken zijn bij visuele waarneming en het reguleren van de aandacht (Nichols 2004).

Naast de affiniteit met de 5-HT_{2A}-receptor binden klassieke psychedelica (en met name lsd) zich ook aan andere receptortypes, waaronder andere subtypes van serotonine- en

AUTEUR

MICHEL VAN ELK, onderzoeker, psycholoog en filosoof, afd. Psychologie, Universiteit van Leiden.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Michiel van Elk, afd. Psychologie, Universiteit van Leiden, Wassenaarseweg 52, 2333 AK Leiden.
E-mail: m.van.elk@fsw.leidenuniv.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.




Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-4-2020.

dopaminereceptoren (Halberstadt & Geyer 2011). Zo blijkt dat lsd gekenmerkt wordt door een gefaseerde respons, waarbij gedurende de eerste fase met name de 5-HT_{2A}-receptor geactiveerd wordt, terwijl na 90 minuten ook de dopamine-2-receptor geactiveerd wordt (Marona-Lewicka & Nichols 2007).

Een ander receptortype dat betrokken is bij de therapeutische effecten van psychedelica is de spooraminegeassocieerde receptor (*trace amine-associated receptor*; TAAR). Psychedelica zoals lsd en dmt activeren de TAAR1-receptor, die vervolgens werkt als een rem op dopaminerge activiteit (De Gregorio e.a. 2016). Deze andere receptormechanismen spelen waarschijnlijk ook een rol bij de therapeutische effecten van psychedelica op bijvoorbeeld verslaving en depressie, door de gevoeligheid voor beloning en stress te beïnvloeden (Kyzar e.a. 2017).

Activatie van de 5-HT_{2A}-receptor zet echter ook een cascade aan andere processen in gang die mogelijk de langere-termijneffecten van psychedelica verklaren (zie **FIGUUR 1**). Op neuronaal niveau is aangetoond dat klassieke psychedelica zoals lsd en dmt het aantal synaptische verbindingen tussen hersencellen bevorderen (Ly e.a. 2018). Onder invloed van psychedelica neemt de complexiteit van de dendriten

FIGUUR 1 Verschillende verklaringsniveaus die de korte- en langetermijneffecten van psychedelica kunnen verklaren

| Verklaringsniveaus psychedelica | | |
|---------------------------------|---|--|
| Farmacologisch niveau |  | Activatie van 5-HT _{2A} , dopamine- en TAAR-receptoren (Nichols 2004) Toename glutamaat en brain derived neurotrophic factor (BDNF) (Vollenweider & Komter 2010) Toename neuroplasticiteit (Ly e.a. 2018) Activatie van triggerneuronen en ontstekingsremmende werking (Nichols e.a. 2017) |
| Neurocognitief niveau |  | Verminderde thalamo-corticale filtering van interne en externe informatie (Vollenweider & Geyer 2001) Verminderde activatie van het defaultmodenetwerk (Carhart-Harris e.a. 2012, 2016) Verhoogde connectiviteit tussen verschillende neurale netwerken (entropie) (Carhart-Harris 2018) |
| Psychologisch niveau |  | Mystieke ervaring: verlies van zelf en gevoelens van verbondenheid (Griffiths e.a. 2006) Doorbreken van vaststaande denkbeelden en patronen (Carhart-Harris & Friston 2019) Ervaring van ontzag en verwondering (Hendricks 2018) |

en het aantal synapsen toe, waardoor de hoeveelheid verbindingen in het brein groter wordt.

Eén van de verklaringen voor de toename in synaptische complexiteit is dat psychedelica door activatie van de serotoninerceptoren in de diepere lagen van de cortex zorgen voor de toename van glutamaat (Vollenweider & Kometer 2010). Dit glutamaat activeert de NMDA-receptoren van piramidale neuronen, waardoor de aanmaak van *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), een stof die de overleving en groei van neuronen stimuleert, positief beïnvloed wordt. Ook door directe stimulatie van de 5-HT_{2A}-receptor wordt er BDNF aangemaakt. Bij patiënten met een depressie compenseert dit mechanisme mogelijk het tekort aan BDNF dat geassocieerd is met depressie (Baumeister e.a. 2014). Vergelijkbare effecten op de toename van synaptische verbindingen zijn ook gevonden na gebruik van ketamine (Autry & Monteggia 2012) – een atypisch psychedelicum dat steeds vaker wordt toegepast bij therapieresistente depressie (Breeksema e.a. 2020; Smith-Apeldoorn e.a. 2020).

Naast de effecten op de aanmaak van glutamaat en BDNF, heeft onderzoek laten zien dat psychedelica ook de genetische transcriptie beïnvloeden, door de activatie van een relatief klein percentage 5-HT_{2A}-receptoren (Nichols e.a. 2017). Deze zogenaamde triggerneuronen zetten een ontstekingsremmend mechanisme in werking, waarmee het therapeutisch potentieel van psychedelica wellicht ook andere neurologische aandoeningen omvat waarbij dit een rol speelt, waaronder de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson (Kyzar e.a. 2017), maar ook depressie en verslaving (Flanagan & Nichols 2018).

Zo blijken psychedelica een remmend effect te hebben op cytokines die een prikkelende werking hebben, zoals TNF en IL, en waarvan vermoed wordt dat ze een rol spelen bij angst- en stemmingsstoornissen. Het is met name deze ontstekingsremmende werking die mogelijk verklaart waarom verbeteringen bij bijvoorbeeld depressie en angst al optreden na slechts één enkele sessie met psychedelica en waarom de verbetering langdurig van aard is, omdat het brein behoed wordt voor een terugkeer naar een 'zieke' toestand (Flanagan & Nichols 2018).

Neurocognitieve mechanismen van psychedelica

De afgelopen jaren hebben verschillende onderzoekers met beeldvormende technieken in kaart gebracht wat de effecten zijn van psychedelica op het brein. Eén van de ideeën is dat de serotonerge eigenschappen van psychedelica met name de reticulair kern activeren, die via zogenaamde GABA-projectie de thalamus beïnvloedt (voor een overzicht van de verschillende hersengebieden, zie **FIGUUR 2A**; vergelijk Vollenweider & Geyer 2001). Deze theorie wordt ook wel het cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC)

model genoemd, dat stelt dat informatie van binnen (interoceptieve signalen) en buiten het lichaam (exteroceptieve signalen) door middel van *feedback loops* verwerkt wordt. De thalamus werkt normaal gesproken als een filter om de cortex te beschermen tegen een te grote hoeveelheid aan intero- en exteroceptieve signalen. Onder invloed van psychedelica wordt dit filtermechanisme geremd, waardoor er een *overload* aan informatie de cortex binnenkomt. Dit gaat gepaard met een veranderde bewustzijnstoestand, die overeenkomsten vertoont met een psychose.

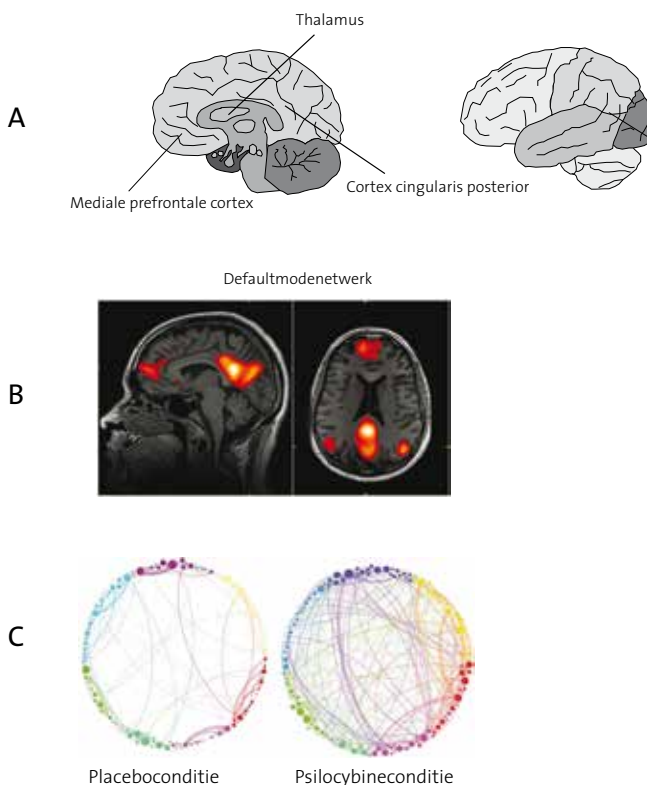
Een hoge concentratie van 5-HT_{2A}-receptoren wordt ook aangetroffen in de zogenaamde hogere-ordeassociatiegebieden, zoals de temporale-pariëtale junctie en de mediale prefrontale cortex (zie **FIGUUR 2A**; cf.: Beliveau e.a. 2017). Deze hersengebieden zijn betrokken onder andere bij hogere-orde cognitieve functies, zoals lichaamswaarneming en mentaliseren, wat zou kunnen verklaren waarom de effecten van psychedelica vaak op een hoog niveau van bewustzijn worden waargenomen.

Onderzoek met functionele magnetischeresonantie-imagining (fMRI) heeft inderdaad laten zien dat onder invloed van psilocybine of lsd de activiteit in mediale gebieden van het brein, zoals de mediale prefrontale cortex en de cortex cingularis posterior, afneemt (Carhart-Harris e.a. 2012; 2016). Deze hersengebieden vormen het zogenaamde defaultmodenetwerk (DMN), dat betrokken is bij zelfreflectie, rumineren en dagdromen (zie **FIGUUR 2B**; Raichle 2015). Een voor de hand liggende interpretatie is dan ook dat de ervaring van egodissolutie, die vaak samengaat met de psychedelische ervaring, gekenmerkt wordt door een afname van activiteit in het DMN. De rigiditeit in het denken en de focus op het zelf worden doorbroken en men gaat op dat moment volledig op in de overweldigende zintuiglijke indrukken die zich voordoen.

Tegelijkertijd neemt onder invloed van psychedelica de functionele connectiviteit, dat wil zeggen het aantal verbindingen, *tussen* andere hersengebieden toe, terwijl de verbindingen *binnen* de bestaande netwerken juist minder sterk worden. Deze bevinding heeft geleid tot de hypothese over het entropische brein, die stelt dat psychedelica de entropie in het brein verhogen (zie **FIGUUR 2C**; Carhart-Harris 2018). De hogere mate van entropie leidt ertoe dat vaststaande en rigide patronen als het ware even door elkaar worden geschud (Carhart-Harris & Friston 2019). Met name bij aandoeningen die gekenmerkt worden door rigiditeit in het denken en handelen, zoals depressie, angst, verslaving en obsessieve-compulsieve stoornissen, zou dit mechanisme de therapeutische werking van psychedelica kunnen verklaren.

Deze verklaring is recentelijk verder uitgewerkt in een nieuw theoretisch model, het *relaxed beliefs under psychedelics* (REBUS)-model (Carhart-Harris & Friston 2019).

FIGUUR 2 Verschillende hersengebieden zijn betrokken bij de psychedelische ervaring (A); het defaultmodenetwerk (DMN) wordt tijdens een psychedelische ervaring minder actief (B); onder invloed van psilocybine neemt het aantal verbindingen tussen hersengebieden toe (rechts) ten opzichte van de controleconditie (links; C)



Dit model is gebaseerd op het idee dat ons brein werkt als een soort voorspelmachine, die voortdurend probeert om de wereld om ons heen zo goed mogelijk te voorspellen. Op basis van onze eerdere ervaringen maken we voorspellingen – ook wel priors genoemd. Normaal gesproken leidt een onjuiste voorspelling tot een zogenaamde voorspelfout (*prediction error*), waardoor wij onze voorspellingen aanpassen. Bij bepaalde aandoeningen zoals depressie, verslaving of obsessieve-compulsieve stoornis is er echter sprake van zogenaamde ‘hyperpriors’, waardoor men als het ware vast blijft zitten in niet-adaptieve denkbeelden – zoals een negatief zelfbeeld, hunkering of een dwanggedachte.

Psychedelica dragen eraan bij dat deze priors tijdelijk minder rigide zijn, waardoor het mogelijk wordt om er andere – minder negatieve priors voor in de plaats te stellen. Op die manier worden de bestaande opvattingen en denkbeelden van mensen tijdens een psychedelische ervaring even op losse schroeven gezet: mensen zitten minder in hun eigen tunnel van vaststaande denkbeelden, maar zijn meer suggestibel en staan meer open voor nieuwe inzichten en de denkbeelden die zich aandienen – met name binnen een ondersteunende therapeutische context (zie ook hierna).

Psychologische aspecten van de psychedelische ervaring

Naast de effecten op neurofarmacologisch en neurocognitief niveau, beïnvloeden psychedelica natuurlijk direct de subjectieve ervaring. In de jaren 60 van de vorige eeuw werd er al op gewezen dat bij de juiste set (persoon) en setting (omgeving) psychedelica mystieke ervaringen kunnen oproepen, die gekenmerkt worden door een gevoel van eenheid, inzicht en verlies van het zelf (Pahnke & Richards 1969). Deze ervaringen bleken vaak zeer betekenisvol te zijn en een grote invloed te hebben op het leven van mensen (Doblin 1991). De mystieke eigenschappen van de psychedelische ervaring zouden ook het therapeutisch potentieel kunnen verklaren (Griffiths e.a. 2006). De mystieke ervaring plaatst het leven van een persoon in een compleet ander perspectief, waardoor deze na afloop op een andere manier in het leven staat: men ervaart meer betekenis en zingeving; het leven wordt bewuster ervaren. Andere onderzoekers wijzen erop dat het ook de ontzagwekkende aard van de psychedelische ervaring zou kunnen zijn, zoals de overweldigende visuele en multisensorische indrukken, die het therapeutisch potentieel van psychedelica verklaren (Hendricks 2018). Bestaande mentale denkbeelden en schema’s worden doorbroken, waardoor

mensen op een andere manier in het leven kunnen komen te staan en een nieuwe blik krijgen op zichzelf en de wereld.

Maar een psychedelische ervaring roept voor velen ook een gevoel van verbondenheid op, zowel met de natuur als met de mensheid in het algemeen (Carhart-Harris e.a. 2018). Deze gevoelens van verbondenheid dragen er mogelijk aan bij dat men meer betekenis ervaart en bewuster staat in het dagelijks leven, wat zich bijvoorbeeld kan uiten in een duurzamer levensstijl na afloop van een psychedelische ervaring of retraite (Forstmann & Sagioglou 2017).

Er is ook wel gesuggereerd dat een psychedelische ervaring werkt als een soort vergrootglas of een versterker van het bewustzijn, waarbij reeds aanwezige emoties en gemoedstoestanden sterk uitvergroot worden (Hartogsohn 2018). In een juiste setting (zie hierna), kan de versterkte ervaring van emoties bijdragen aan het psychotherapeutisch proces.

Conclusie

Natuurlijk zijn de verschillende verklaringsniveaus met elkaar verbonden en hebben we zowel het farmacologische, het neurocognitieve als het psychologische perspectief nodig om de werking van psychedelica goed te begrijpen. Vaststaande denkbeelden, gewoontes en gedragingen kunnen doorbroken worden door een mystieke ervaring, een ervaring van 'ontzag', een gevoel van verbondenheid met de omgeving of een veranderde kijk op het zelf. Deze veranderingen worden gereflecteerd in de theorie van het entropische brein en het REBUS-model: er vindt een destabilisatie plaats van bestaande netwerken en van niet-adaptieve priors, waarschijnlijk gemedieerd door serotonerge en glutamaterge activiteit.

Therapieën kunnen ook ingrijpen op de verschillende niveaus. Men maakt vaak onderscheid tussen psycholytische therapie, waarbij men een lage dosis psychedelica (meerdere malen) gebruikt als middel om het psychotherapeutisch proces te faciliteren, en psychedelische therapie, waarbij men poogt met een enkele hoge dosering een intense en transformerende ervaring te induceren (Majić e.a. 2015). Beide benaderingen zouden effectief kunnen zijn, afhankelijk van de aard van de problemen waarvoor iemand hulp zoekt.

We kunnen zelfs nog een derde behandelvorm onderscheiden, waarbij men primair inzet op het middel zonder enige therapeutische context: microdosing met lsd of psilocybine en het gebruik van ketamine-infusies in de VS zijn voorbeelden die bij deze benadering passen (zie ook de bijdragen van Brekxema e.a. (2020), Smith-Apelboom e.a. (2020) en Kuypers (2020) in dit themanummer).

Recent neurowetenschappelijk en psychologisch onderzoek helpt ons steeds beter om het causale mechanisme te begrijpen waardoor psychedelica therapeutisch potentieel bieden. Tegelijkertijd blijven nog veel vragen onbeantwoord. Dit overzicht van werkingsmechanismen is noodzakelijkerwijs beperkt en onze kennis omtrent de werking van deze middelen is nog volop in ontwikkeling.

Zo spreekt men vaak over het belang van een juiste 'set' voor de psychedelische ervaring, maar de rol van de verwachtingen is bijvoorbeeld nog nooit systematisch onderzocht. Het zou goed kunnen dat psychedelica de suggestibiliteit van de deelnemer versterken en op die manier werken als een 'superplacebo' (Hartogsohn 2018), wat mogelijk goede kansen biedt voor therapeutische interventies, maar deelnemers tegelijkertijd ook vatbaar en kwetsbaar maakt. Er ligt wat dat betreft een spannende en interessante toekomst voor het onderzoek naar psychedelica voor ons in het verschiet.

LITERATUUR

- Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Reviews* 2012; 64: 238-58.
- Baumeister D, Barnes G, Giaroli G, Tracy D. Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Ther Adv Psychopharm* 2014; 4: 156-69.
- Beliveau V, Ganz M, Feng L, Ozenne B, Hojgaard L, Fisher PM, e.a. A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *J Neurosci* 2017; 37: 120-8.
- Brekxema JJ, van den Brink W, Veraart J, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelica bij de behandeling van depressie, angst en obsessieve-compulsieve stoornis. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 618-28.
- Carhart-Harris RL. The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology* 2018; 142: 167-78.
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Haijen E, Kaalen M, Watts R. Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235: 547-50.
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, e.a. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2138-43.
- Carhart-Harris RL, Friston KJ. Rebus and the anarchic brain: Toward a unified model of the brain action of psychedelics. *Pharmacol Rev* 2019; 71: 316-44.
- Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaalen M, Droog W, Murphy K, e.a. Neural correlates of the lsd experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 4853-8.

- De Gregorio D, Posa L, Ochoa-Sanchez R, McLaughlin R, Maione S, Comai S, e.a. The hallucinogen d-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT_{1a}, D₂ and TAAR₁ receptors. *Pharmacol Res* 2016; 113: 81-91.
- Doblin R. Pahnke's 'good friday experiment': A long-term follow-up and methodological critique. *JTP* 1991; 23: 1-28.
- Flanagan TW, Nichols CD. Psychedelics as anti-inflammatory agents. *Int Rev Psychiatry* 2018; 30: 363-75.
- Forstmann M, Sagioglou C. Lifetime experience with (classic) psychedelics predicts pro-environmental behavior through an increase in nature relatedness. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 975-88.
- Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 268-83.
- Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology* 2011; 61: 364-81.
- Hartogsohn I. The meaning-enhancing properties of psychedelics and their mediator role in psychedelic therapy, spirituality, and creativity. *Frontiers in Neuroscience* 2018; 12.
- Hendricks PS. Awe: A putative mechanism underlying the effects of classic psychedelic-assisted psychotherapy. *Int Rev Psychiatry* 2018; 30: 331-42.
- Kuypers KPC. Microdoser en met psychedelica: wat weten we ervan? *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 669-76.
- Kyzar EJ, Nichols CD, Gainetdinov RR, Nichols DE, Kalueff AV. Psychedelic drugs in biomedicine. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38: 992-1005.
- Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, e.a. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Reports* 2018; 23: 3170-82.
- Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol* 2015; 29: 241-53.
- Marona-Lewicka D, Nichols DE. Further evidence that the delayed temporal dopaminergic effects of lsd are mediated by a mechanism different than the first temporal phase of action. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 87: 453-61.
- Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Therapeut* 2004; 101: 131-81.
- Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as medicines: An emerging new paradigm. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 209-19.
- Pahnke W, Richards W. The psychedelic mystical experience and the human encounter with death. *Harvard Theological Review* 1969; 62: 1-31.
- Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci* 2015; 38: 433-47.
- Smith-Apeldoorn, Veraart JKE, Kamphuis J, Breeksema JJ, van den Brink W, aan het Rot M, e.a. Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 629-39.
- Vollenweider FX, Geyer MA. A systems model of altered consciousness: Integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull* 2001; 56: 495-507.
- Vollenweider FX, Kometer M. Opinion the neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 642-51.
- Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Babler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 1998; 9: 3897-902.

SUMMARY

Neuroscientific and psychological explanations for the therapeutic effects of psychedelics

M. VAN ELK

BACKGROUND Psychedelics have a strong therapeutic potential for the treatment of biomedical disorders, but the working mechanisms underlying psychedelics are only poorly understood.

AIM To discuss different mechanisms underlying the therapeutic effects of classic psychedelics.

METHOD To make a distinction between different levels of explanation: the pharmacological, the neurocognitive and the psychological level.

RESULTS At the pharmacological level, classic psychedelics affect via the serotonin-receptor, the production of glutamate and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which stimulate neurogenesis. Psychedelics also have anti-inflammatory properties and thereby have a protective effect on the brain. At the neurocognitive level, psychedelics have been associated with a reduced activation of the default mode network, which has been implicated in self-referential processing and rumination. At the same time, the brain's entropy increases, reflected in an increased connectivity between different brain areas. At the psychological level, the therapeutic efficacy of psychedelics has been attributed to the mystical experience, as well as to its awe-inducing potential, the feelings of connectedness and an enhanced awareness of emotions.

CONCLUSION Psycholytic and psychedelic therapy act at different levels, but ultimately the combination of different mechanisms will help us to understand how psychedelics – in the right set and setting – can be used successfully in therapeutic practice.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 677-683

KEY WORDS brain, neurogenesis, neurotransmitters, psychedelics, therapy