

Psychedelica

Psychedelica wel in onderzoek, maar nog niet in praktijk

In overeenstemming met de conclusie van het redactioneel in dit themanummer van het Tijdschrift (Breeksema e.a.) stellen ook Reiff en collega's in het *American Journal of Psychiatry* van mei 2020 dat continueren van onderzoek naar psychedelica zeker gerechtvaardigd is, maar dat routinematige toepassing in de psychiatrische praktijk nog niet aan de orde is.

In hun systematische review includeerden zij 14 kwalitatief goede studies die tussen 2007 en juli 2019 waren gepubliceerd. MDMA komt naar voren als behandeloptie voor PTSS, psilocybine als veelbelovend bij therapieresistente depressie en bij stoornissen in het gebruik van tabak en alcohol. LSD zou kunnen bijdragen aan de behandeling van angst en ziektegerelateerde angst en ayahuasca aan die van therapieresistente depressie.

In een begeleidend commentaar benadrukt psychiater Alan Schatzberg, verbonden aan Stanford, dat het belangrijk is het gesprek te blijven voeren over de vraag voor welke patiënten het continueren van psychedelicaonderzoek nu echt gewenst is. Welke aandoeningen en typen patiënten? Hoe ziek? Mensen met subsyndromale ziekten of ook mensen met lichtere angst- en stemmingsklachten?

Voorts werpt Schatzberg de vraag op hoe om te gaan met de moeilijkheid rondom blinding en het gebruik van (actieve) placebo in psychedelicaonderzoek. Hij stelt dat aan (geblindeerde) deelnemers in ieder geval altijd gevraagd zou moeten worden welke behandeling, psychedelica of placebo, zij zelf denken gekregen te hebben en dat ook (geblindeerde) onderzoekers naar hun indruk gevraagd moet worden.

Tot slot benadrukt hij het belang van de ontwikkeling van betere 'controle'-middelen, dusdanig dat deze in sommige opzichten gelijkenis zullen vertonen met het te onderzoeken middel, waardoor het voor de geblindeerden zelf wellicht lastiger wordt om te weten in welke groep ze zitten, hetgeen de kans op informatiebias mogelijk verkleint.

LITERATUUR

- Reiff CM, Richmann EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, e.a. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy: clinical implications. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 391-410.
- Schatzberg AF. Some comments on psychedelic research. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 368-9.

Zware drinker behandelen met ketamine?

Ketamine draagt mogelijk bij aan het veranderen van associaties gekoppeld aan alcohol die maken dat zware drinkers alcohol blijven drinken. Het gevolg: een minder sterke hang naar alcohol. In 2019 beschreven Das en collega's in *Nature Communications* dat de behoefte aan alcohol bij zware drinkers die een ketamine-injectie kregen aanzienlijk afnam en dat dit effect negen maanden aanhield.

De onderzoekers werven via een internetadvertentie 55 mannen en 35 vrouwen met overmatig drankgebruik, bij wie alcoholverslaving niet gediagnosticeerd was en die niet-hulpzoekend waren, om deel te nemen aan hun experimentele studie.

De hypothese was dat ketamine, in combinatie met alcoholtriggers, deze alcoholgerelateerde herinneringen of associaties kan destabiliseren (geheugenreconsolidatie), wat leidt tot verminderde motivatie om te drinken en tot verminderd alcoholgebruik.

Op dag 1 kregen alle deelnemers een glas bier voorgezet en werd hun verteld dat ze dit mochten drinken nadat ze hadden aangegeven hoeveel zin in/behoefte aan bepaalde alcoholische en niet-alcoholische dranken op 13 afbeeldingen ze hadden. Voordat ze het glas bier leegdranken, moesten ze ook aangeven hoe groot hun zin in of behoefte aan het glas bier op dat moment was, en hoe groot het verwachte genot.

Vervolgens werden de deelnemers op dag 3 verdeeld over drie verschillende groepen en leek het eerst voor de deelnemers alsof dezelfde procedure zou worden herhaald. Echter, twee groepen kregen nu alleen vier keer een afbeelding van bier te beoordelen. Het belonende glas bier dat klaarstond, werd vervolgens plotseling weggehaald (om een 'voorspellingsfout' te genereren, nodig geacht voor het destabiliseren van de herinnering). Daarna kreeg de ene groep een injectie ketamine (groep 1) en de andere groep een injectie met een placebo (groep 2). Bij de derde groep werd het proces van associëren met het bier niet herhaald. Zij kregen nu alleen vier afbeeldingen van sinaasappelsap te zien en te scoren, terwijl het belonende glas bier was vervangen door een glas sinaasappelsap. Ook het glas sinaasappelsap werd weggehaald, en in plaats daarvan kreeg ook deze groep een injectie ketamine.

Op dag 10 werd het proces van de eerste dag voor alle deelnemers herhaald en werd gevraagd of zij veranderingen hadden opgemerkt in hun drinkgedrag (hoeveelheid, genot en craving).

In groep 1 was onder meer de inname van alcohol aanzienlijk afgenomen, met gemiddeld ruim 20 alcohol eenheden per week. Ook significant, maar - met 14 eenheden - minder groot, was de afname in groep 3. In groep 2 was er geen significante afname in gebruik.

In alle drie de groepen nam het gebruik van alcohol in de negen hieropvolgende maanden verder af, maar de ketamine-groep liet de grootste reductie zien: ten opzichte van het begin van de studie was de wekelijkse alcoholinname gehalveerd.

Verondersteld wordt dat toedienen van ketamine er, via NMDA-receptorbinding, voor zorgt dat de associaties rondom alcoholgebruik die meer gebruik stimuleren, dusdanig worden verzwakt, dat de hang naar alcohol erdoor afneemt.

LITERATUUR

- Das RK, Gale G, Walsh K, Hennessy VE, Iskandar G, Mordecai LA, e.a. Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories. *Nat Commun* 2019; 10: 5187.

Ontafeling van het neurobiologische en therapeutische effect van psilocybine

Onder invloed van psilocybine verandert in de hersenen, regioafhankelijk en kort na toediening, de mate waarin de neurotransmitter glutamaat waarneembaar is. Een Nederlandse onderzoeksgroep van de Universiteit Maastricht publiceerde dit in *Neuropsychopharmacology*.

Aan het gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek namen 60 mensen deel. Allen hadden in het verleden psychedelica gebruikt, maar niet in de voorafgaande 3 maanden. De ene helft kreeg orale psilocybine (0,17 mg/kg), de andere helft een placebo. De gebruikte dosering was relatief laag en volgens de onderzoekers voldoende voor gedeeltelijke, maar niet voor volledige egodissolutie (het verminderen/verdwijnen van de ervaring van het zelf).

Mason en collega's zagen op hersenscans dat er na psilocybinegebruik, in vergelijking met placebo, meer glutamaat in de mediale prefrontale cortex aanwezig was. Daarentegen was de concentratie glutamaat in de hippocampus in de psilocybinegroep, vergeleken met de placebogroep, juist lager.

De onderzoekers gingen vervolgens na in hoeverre deze bevindingen gecorreleerd waren met positieve en negatieve ervaringen van egodissolutie. Hogere concentraties glutamaat in de mediale prefrontale cortex waren het sterkst gecorreleerd met negatieve ervaringen van egodissolutie, zoals meer angstgevoelens, terwijl lagere concentraties glutamaat in de hippocampus juist waren gecorreleerd met positieve ervaringen daarvan.

De bevindingen bieden volgens de auteurs niet alleen meer inzicht in het onderliggende neurobiologische proces van een psychedelische staat, maar ook een mogelijke neurochemische basis voor de therapeutische effecten die zijn waargenomen in (lopende) klinische onderzoeken.

Effect psilocybine op depressie door verhoogde functionele connectiviteit?

Mertens en collega's poneren in *Journal of Psychopharmacology* voorzichtig een nader te onderzoeken mechanisme dat de therapeutische werking van psilocybine mogelijk verklaart.

De auteurs beschrijven een analyse van hersenscans, gemaakt in het kader van een openlabelstudie waarbij zij 19 mensen met een therapieresistente depressie behandelden met 25 mg psilocybine. Een week daarvoor kregen ze een testdosis van 10 mg psilocybine. De deelnemers vulden de *Beck Depression Inventory* (BDI) in, bij aanvang van de studie en een week na behandeling met psilocybine.

Na een week was de gemiddelde BDI-score met gemiddeld 22 punten gedaald (SD: 11) en waren de klachten bij meer dan de helft in remissie (BDI-score ≤ 9). Ook het rumineren was na 1 week significant verminderd. In de drie eropvolgende maanden nam het rumineren weer toe, al bleef het lager dan bij de start.

De onderzoekers zagen op hersenscans, die een dag na de behandeling met psilocybine gemaakt waren, een verhoogde responsiviteit in de amygdala in reactie op het zien van afbeeldingen van angstige gezichten.

Het bleek lastig om aan de hand van metingen van de functionele connectiviteit tussen de prefrontale cortex en de amygdala uitspraken te doen over het mechanisme dat mogelijk ten grondslag ligt aan het therapeutische effect. De onderzoekers vermoeden dat de waargenomen verhoogde emotionele gevoeligheid en acceptatie na behandeling met psilocybine verband houden met een sterker reagerende amygdala, in combinatie met een afname van functionele connectiviteit tussen amygdala en de prefrontale controlegebieden. Zij bevelen grote placebogecontroleerde studies aan om definitieve conclusies te kunnen trekken.

LITERATUUR

- Mason NL, Kuypers KPC, Müller F, Reckweg J, Tse DHY, Toennes SW, e.a. Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin. *Neuropsychopharmacology* 2020; doi: 10.1038/s41386-020-0718-8.
- Mertens LJ, Wall MB, Roseman L, Demetriou L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Therapeutic mechanisms of psilocybin: changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 2020; 34: 167-80. Van den Berk-Smeekens I, Van Dongen-Boomsma M, De Korte MWP, Den Boer JC, Oosterling IJ, Peter-Scheffer NC. Adherence and acceptability of a robot-assisted Pivotal Response Treatment protocol for children with autism spectrum disorder. *Sci Rep* 2020; 10: 8110.

Heeft u suggesties?

Bent u bijvoorbeeld zelf een artikel tegengekomen dat u graag onder de aandacht van uw collega-psychiaters zou willen brengen? Dan nodigen we u van harte uit het ons te laten weten via info@tijdschriftvoorpsychiatrie.nl.