

# Microdosereren met psychedelica: wat weten we ervan?

K.P.C. KUYPERS

**ACHTERGROND** Het herhaaldelijk gebruik van geringe doseringen van psychedelica zoals psilocybine en lsd gedurende een bepaalde periode ('microdosereren'; MD) heeft de laatste jaren aan populariteit en wetenschappelijke aandacht gewonnen. Retrospectieve rapportages van gebruikers suggereren een klinisch potentieel.

**DOEL** Antwoord geven op de vraag of MD met psychedelica theoretisch gezien symptoomverlichting zou kunnen geven voor mensen met psychiatrische stoornissen.

**METHODE** Nagaan welke kennis er tot nu toe is over de effecten van MD met psychedelica op gedragsniveau, psychisch functioneren en mentaal welzijn, met zoekactie in de databases PubMed en Medline (op 10 januari 2020). Dit leverde in totaal 28 hits op. Na verwijdering van dubbele en irrelevante en toevoeging van relevante artikelen, leverde dit in totaal 23 geïncludeerde artikelen op.

**RESULTATEN** De meeste huidige kennis komt van ongecontroleerde onlinevragenlijststudies waarbij gebruikers retrospectief rapporteren over de effecten die ze ervaren tijdens MD. Volgens gebruikers leidt het tot positieve effecten op gemoedstoestand, concentratie, focus en productiviteit. Negatieve effecten, zoals fysieke ongemakken en verhoogde angst, lijken ook op te treden. Uit het beperkte aantal experimentele studies bij gezonde deelnemers kwam naar voren dat MD subtiele effecten lijkt te hebben op cognitieve processen en hersenconnectiviteit.

**CONCLUSIE** De bevindingen van experimentele studies in combinatie met de rapportages van gebruikers geven aanleiding tot het verder onderzoeken van het klinisch potentieel van psychedelica in lage doseringen in de bestrijding van bepaalde symptomen. Aanvullende placebogecontroleerde studies zullen meer duidelijkheid moeten scheppen voor wie (leeftijd en diagnose) MD effectief kan zijn en voor welke (cognitieve en emotionele) processen.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 669-676

**TREFWOORDEN** lsd, microdosereren, psilocybine, psychedelica



ARTIKEL



Psychedelica is de verzamelnaam voor psychoactieve stoffen die gekenmerkt worden door hun geestverruimende werking (Osmond 1957). Lysergeenzuurdi-ethylamide (lsd) en psilocybine zijn de bekendste klassieke psychedelica, een subklasse die hun effecten op gedrag en cognitieve hoofdzakelijk te danken hebben aan hun agonistische werking op de serotonine (5-HT)<sub>2A</sub>-receptor in het brein (Nichols 2016). Men ziet ze als een relatief veilige klasse van stoffen, die in het algemeen niet gepaard gaan met verslaving, en mogelijk zelfs aangewend kunnen worden om middelenverslaving te bestrijden, zoals gesuggereerd

door vragenlijstonderzoek en aangetoond in enkele kleinschalige klinische studies (Nichols 2016; Morgan e.a. 2017; Sakloth e.a. 2019).

Men doet in toenemende mate wetenschappelijk onderzoek naar de mogelijk therapeutische toepassingen van deze stoffen bij psychiatrische stoornissen (dos Santos e.a. 2016; Johnson & Griffiths 2017; Fuentes e.a. 2020). Hoewel de eerste resultaten veelbelovend lijken, dienen gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies met een grote steekproef het therapeutisch potentieel nog te bevestigen.

Nieuw in dit jonge onderzoeksgebied is de verhoogde interesse voor de effecten van psychedelica na herhaalde innames van lage(re) doseringen ('microdoserend', MD). De dosering is zo klein dat deze normale dagelijkse activiteiten niet verstoort (Andersson & Kjellgren 2019), zonder merkbare perceptuele veranderingen (Fadiman 2011), of het gevoel van 'intoxicatie' (Polito & Stevenson 2019), maar groot genoeg om herkenbare positieve (acute) effecten te bewerkstelligen. Voorbeelden van dat laatste, vaak genoemd door gebruikers, zijn een verhoogde productiviteit of betere gemoedstoestand (Andersson & Kjellgren 2019).

De populariteit van het concept en de praktijk van MD zijn waarschijnlijk deels toe te schrijven aan de verhoogde aandacht voor psychedelica in het algemeen en deels aan de publicatie van het boek van James Fadiman (*The psychedelic explorer's guide*) waarin het fenomeen en de mogelijke gevolgen in detail beschreven zijn (Fadiman 2011).

Vragenlijstonderzoek laat zien dat LSD en psilocybine de meest gebruikte klassieke psychedelica zijn (Hutten e.a. 2019; Lea e.a. 2020), ook voor MD, en dat de meeste gebruikers een eigen MD-schema vinden met bijvoorbeeld een frequentie tussen 2 en 4 keer per week (Hutten e.a. 2019) waarbij de periode waarin zij gebruiken, kan variëren van enkele weken tot jaren (Fadiman & Korb 2019). Dagelijks gebruik wordt door gebruikers ontraden, maar wanneer een 'boost' nodig is bij een bepaald type van (creatief) werk zou dit productief zijn (Andersson & Kjellgren 2019).

Een typische microdosering van LSD lijkt tussen 6 en 20 µg te liggen en voor psilocybine zou dit tussen 0,2 en 0,5 g gedroogde paddenstoelen zijn (Fadiman 2011; Johnstad 2018; Fadiman & Korb 2019; Hutten e.a. 2019). Veel gebruikers geven echter aan dat het identificeren van de optimale dosis moeilijk is (Hupli e.a. 2019).

Ondanks de interesse voor MD en het feit dat Albert Hofmann, de 'ontdekker' van LSD en zijn hallucinogene effecten, decennia eerder al suggereerde dat 'zeer kleine doseringen, misschien 25 microgram', nuttig zouden kunnen zijn als antidepressivum (Horowitz 1976; Ghose 2015) of als vervanger voor methylfenidaat (Horowitz 1976; Fadiman 2017) is er nog weinig wetenschappelijk onderzoek naar verricht (Passie 2019) en is er dus relatief weinig bekend is over het *klinische potentieel* van MD met psychedelica.

## DOEL

In dit artikel tracht ik een antwoord te geven op de vraag of MD met psychedelica theoretisch gezien symptoomverlichting zou kunnen geven voor mensen met psychiatrische stoornissen. Hiervoor zal ik nagaan welke kennis er

## AUTEUR

**KIM P.C. KUYPERS**, universitair hoofddocent, afd. Neuropsychologie & Psychofarmacologie, Faculteit Psychologie & Neurowetenschappen, Universiteit Maastricht, Maastricht.

## CORRESPONDENTIEADRES

Kim P.C. Kuypers, afd. Neuropsychologie & Psychofarmacologie, Faculteit Psychologie & Neurowetenschappen, Universiteit Maastricht, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.  
E-mail: k.kuypers@maastrichtuniversity.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-5-2020.

tot nu toe is over de effecten van MD met psychedelica op gedragsniveau, psychisch functioneren en mentaal welzijn. Eveneens zal ik belichten welke onbeantwoorde vragen aandacht verdienen en zal ik trachten sturing te geven aan dit jonge onderzoeksveld.

## METHODE

Ik heb er doelbewust voor gekozen om enkel te zoeken naar literatuur over de effecten van MD met LSD en psilocybine omdat dit de twee meest gebruikte klassieke psychedelica zijn waar eveneens al klinisch onderzoek naar gedaan wordt, weliswaar in reguliere, psychedelische doseringen. Aangezien dit een jong onderzoeksgebied is, heb ik de zoekterm breed gehouden. De databases Medline en PubMed werden gebruikt om literatuur te vinden.

Deze zoekstrategie met de gecombineerde Engelse zoektermen 'microdosing' en 'psychedelics' of 'LSD' of 'psilocybin' leverde op 10 januari 2020 28 publicaties op. Na ont-dubbeling voegde ik enkele additionele (recente) artikelen toe die ik niet via de databases gevonden had.

Het dierexperimentele onderzoek (Horsley e.a. 2018; Cameron e.a. 2019; Sakloth e.a. 2019) liet ik buiten beschouwing, alsook de humane studies die in de vorige eeuw volgens een andere methodologische standaard zijn uitgevoerd. Deze vroege studies kwamen eveneens niet uit de zoekstrategie en ik verwijs voor een volledig overzicht hiervan naar Passie (2019).

De uiteindelijk geïncludeerde pool van artikelen omvatte 14 onlinestudies waarin gebruikers retrospectief over de ervaren effecten van MD rapporteerden en 9 experimentele studies waarin de acute effecten onderzocht werden. De methodologische details van de experimentele studies worden ook weergegeven in **TABEL 1**.

## RESULTATEN

### Onlinestudies: gebruiksmotieven en ervaringen

Gebruikers gaven aan verschillende motieven te hebben om aan MD te doen. Voorbeelden zijn voor persoonlijke ontwikkeling, cognitieve verbetering, maar ook als zelfmedicatie, om hun geestelijke of fysieke gezondheid te verbeteren (Johnstad 2018; Fadiman & Korb 2019; Hutten e.a. 2019; Polito & Stevenson 2019; Webb e.a. 2019; Lea e.a. 2020). Voorbeelden van genoemde aandoeningen zijn depressie, angst, posttraumatische stressstoornis (PTSS), bipolaire stoornis, verslaving, ADHD, autismespectrumstoornis (ASS), dyspraxie en clusterhoofdpijn. Sommige gebruikers zagen MD als één aspect van een holistische benadering om de gezondheid te optimaliseren naast bijvoorbeeld gezond eten, sporten en meditatie. Het resultaat van MD was een verbetering van de kwaliteit van de ervaring van het moment, wat werd toegeschreven aan de verscherping van alle zintuigen (Andersson & Kjellgren 2019).

Gerapporteerde kortetermijnvoordelen van MD waren onder andere een verbetering in stemming en in relaties met anderen en hun omgeving (Lea e.a. 2020). Een steekproef van gezonde gebruikers gaf aan deze positieve effecten enkel op de doseringdag te ervaren terwijl productiviteit en focus de dag na inname beter waren (Polito & Stevenson 2019). Een groep van klinische en niet-klinische gebruikers gaf aan pas tegen het einde van de tweede week, na de vijfde microdosering, positieve effecten op emotioneel vlak te ervaren (Fadiman & Korb 2019).

Interessant genoeg schreven gebruikers soms andere effecten toe aan de verschillende stoffen, waarbij LSD meer geassocieerd wordt met cognitieve en/of stimulerende effecten en psilocybine met effecten op het emotionele vlak of welzijn (Johnstad 2018; Anderson e.a. 2019a; 2019b). In de literatuur werd maar zelden gerapporteerd over mogelijke negatieve effecten (Nazaryan 2017; Anderson e.a. 2019a; Hupli e.a. 2019). Toch liet vragenlijstonderzoek waarbij men expliciet vroeg naar potentiële negatieve effecten zien dat deze wel degelijk voorkomen. Voorbeelden zijn psychologische effecten zoals verhoogde angstgevoelens en fysieke effecten zoals misselijkheid of duizeligheid. Meestal treden ze acuut op wanneer men onder invloed is (Fadiman & Korb 2019; Hutten e.a. 2019).

Het uitblijven van de verwachte verbetering van geestelijke gezondheid of cognitie, of de beperkte omvang hiervan werd ook als negatief beschouwd (Lea e.a. 2019) en dit werd -naast de aanwezigheid van negatieve effecten- eveneens aangehaald als een reden om te stoppen (Johnstad 2018; Anderson e.a. 2019a; Hutten e.a. 2019). Ongewilde psychologische en fysieke effecten werden frequenter gerapporteerd door personen die gestopt waren in verge-

lijking met degenen die nog steeds MD gebruikten (Hutten e.a. 2019).

### Experimentele studies

#### OPEN STUDIE

Eén van de geïncludeerde experimentele studies was een niet-gecontroleerde, naturalistische studie, waarbij de proefleider in een informele sociale setting testen afnam bij een groep mensen die de microdosering zelf toediende. Deze studie toonde aan dat het convergent ( $n = 27$ ; 0,41 g truffels) en divergent ( $n = 33$ ; 0,35 g truffels) denken anderhalf uur na inname van psilocybinetruffels verbeterd was ten opzichte van een voormeting (Prochazkova e.a. 2018). Gecontroleerde placebogecontroleerde experimentele studies zijn echter nodig om met zekerheid te kunnen zeggen of deze effecten toe te schrijven zijn aan de interventie en niet aan leereffecten, verwachting, of de sociale context.

#### PLACEBOGECONTROLEERDE STUDIES

#### PSILOCYBINE

Tot op heden zijn er slechts enkele placebogecontroleerde experimentele studies gedaan waarin LSD of psilocybine in lage doseringen werd toegediend (Hasler e.a. 2004; Griffiths e.a. 2011; Bershad e.a. 2019; 2020; Family e.a. 2019; Madsen e.a. 2019; Yanakieva e.a. 2019), waarvan slechts één in een klinische steekproef (Moreno e.a. 2006; **TABEL 1**).

In een dosis-effectstudie met lage en hogere doseringen van psilocybine (45-315 µg psilocybine/kg lichaamsgewicht) werden geen significante verschillen in subjectieve gewaarwording gevonden na inname van de laagste dosering psilocybine (45 µg/kg, overeenkomend met 2,3 mg bij iemand van 70 kg) ten opzichte van een placebo. Hoe hoger de dosering, des uitgesprokener de zelf-geëvalueerde effecten waren op bewustzijnsverandering. Enkel bij de hoogste doseringen gaven proefpersonen aan meer emotioneel te zijn en in het algemeen minder actief (Hasler e.a. 2004).

Fysiologisch veroorzaakte de laagste dosering psilocybine (45 µg/kg) een daling in hartslag ten opzichte van placebo. Griffiths e.a. (2011) toonden lichte psychedelische effecten aan na toediening van 5 mg/70 kg psilocybine in vergelijking met placebo (Griffiths e.a. 2011); het dubbele van de laagste dosering die Hasler e.a. (2004) toedienden.

Recent werd in een beeldvormingsstudie aangetoond dat een lage dosering (3 mg) psilocybine gelinkt is aan een lage bloedconcentratiewaarde alsook een lage  $5\text{-HT}_{2A}$ -receptorbindingsgraad (%). Beide parameters hangen samen met de intensiteit van de psychedelische ervaring, welke ook laag was bij deze dosering (Madsen e.a. 2019).

**TABEL 1** Methodologische details van de geïncludeerde experimentele studies

Eerste auteur; jaar	Opzet (drug, dosering)	Testeffect van één of herhaalde doseringen	Steekproef (n), gem. leeftijd	Metingen (MD-effect)*
Bershad 2019	Binnengroepsopzet, 4 condities (lsd 0; 6,5; 13; 26 µg)	Eén	Gezonde vrijwilligers (20), 25 j	Vragenlijsten: drug- (+) en affectieve (+) effecten, Computertaken: werkgeheugen (-), cognitief functioneren (-), emotieherkenning (-), sociale inclusie (-), convergent denken (-), Fysiologische effecten (+)
Bershad 2020	Binnengroepsopzet, 2 condities (lsd 0, 13 µg)	Eén	Gezonde vrijwilligers (20), 25 j	Vragenlijsten: drug- (+) en affectieve effecten (+), Fysiologische effecten (+), fMRI: connectiviteitsanalyse (+)
Family 2019	Mix binnen-tussengroepsopzet, 4 groepen, herhaalde metingen per persoon (lsd 0, 5, 10, 20 µg)	Herhaalde (6 toedieningen om de 3 dagen in een periode van 21 dagen)	Gezonde vrijwilligers (12/groep), 62,9 j	Vragenlijsten: drug- (+), fysiologische effecten (-), Computertaken: reactietijd (-), visueel geheugen en leren (-), visuele aandacht (-), ruimtelijk werkgeheugen (-), balans en proprioceptie (-)
Griffiths 2011	Binnengroepsopzet, psilocybine, 0, 5, <b>10, 20, 30</b> mg/70 kg)	Eén	Gezonde vrijwilligers (18), 46 j	Vragenlijst: drugeffecten (+), fysiologische effecten (+)
Hasler 2004	Binnengroepsopzet, 5 condities (psilocybine 0, 45, <b>115, 215, 315</b> µg/kg lichaamsgewicht)	Eén	Gezonde vrijwilligers (8), 29,5 j	Vragenlijst: drug- (+) en affectieve (-) effecten, Papier-en-pentest: concentratie (-); fysiologische effecten (-)
Madsen 2019	Binnengroepsopzet (psilocybine, 3, <b>6, 12, 15, 18, 24, 30</b> mg)	Eén	Gezonde vrijwilligers (8), 33 j	PET-scan: 5-HT <sub>2A</sub> -receptorbinding (+), Vragenlijst: drug (+)
Moreno 2006	Binnengroepsopzet (psilocybine 25, <b>100, 200, 300</b> µg/kg, bij aanvang)	Eén	patiënten met OCS (9), 40,9 j	Vragenlijst: OCS-symptomen (+)
Prochazkova 2018	Binnengroepsopzet, <i>Naturalistic study</i> (psilocybinetruffels: gem. dosis 0,37 g, bij aanvang)**	Eén	Gezonde vrijwilligers (38), 31,1 j	Papier-en-pentest: intelligentie (-), convergent (+) en divergent (+) denken
Yanakieva 2019	Mix binnen-tussengroepsopzet, 4 groepen, herhaalde metingen per persoon (lsd 0, 5, 10, 20 µg)	Herhaalde (6 toedieningen om de 3 dagen in een periode van 21 dagen)	Gezonde vrijwilligers (12/groep), 62,9 j	Vragenlijsten: drug (+), Computertaak: tijdsreproductie (+)

\* [+] = aanwezigheid, [-] = afwezigheid van lsd/psilocybine-effect ten opzichte van placebo; de vetgedrukte doseringen worden niet beschouwd als MD en worden niet in beschouwing genomen in de laatste kolom waar de effecten worden weergegeven t.o.v. placebo.

\*\*In deze naturalistische studie werden gedroogde psilocybine-houdende truffels genomen door deelnemers.

Een kanttekening hierbij is dat eerdere studies met reguliere doseringen psilocybine hebben laten zien dat de intensiteit van de ervaring positief samenhangt met de therapeutische uitkomst bij depressie, wat zou impliceren dat (in ieder

geval één) MD niet toereikend zou zijn in de behandeling van depressie. Toekomstig onderzoek zal moeten aantonen of herhaalde toediening van MD met psilocybine therapeutisch potentieel kan hebben bij depressie.

De studie van Moreno e.a. (2006) was de enige studie met een lage dosering psilocybine (0,025 mg/kg, overeenkomend met 1,75 mg/70 kg) in een steekproef van personen met een obsessieve-compulsieve stoornis. Zij toonden symptoomvermindering in deze kleine steekproef (n = 9) aan ten opzichte van de aanvangswaarden, wat zou kunnen betekenen dat een erg lage dosering psilocybine een betere balans tussen habitueel gedrag en cognitieve controle kan geven, al moet vervolgonderzoek in een grotere steekproef dit bevestigen.

## LSD

Zoals in de MD-studies met psilocybine werden ook in de MD-studies met lsd subjectieve effecten ervaren door deelnemers na inname van de stof. Zo toonden Bershada e.a. (2019) aan dat gevoelens van energie, vriendelijkheid, angst en het zich 'onder invloed' voelen toenamen na inname van 10 en 20 µg lsd in vergelijking met placebo. Naast een toename in het 'lekker' vinden van de stof nam ook het 'niet graag hebben' van de stof toe (Bershada e.a. 2019).

Verder werden geen effecten op andere facetten van gemoedstoestand (bijvoorbeeld uitgelatenheid, depressie, kwaadheid, verwarring of moeheid), cognitieve vaardigheden of sociaal gedrag gemeten, bevindingen die afwijken van effecten na inname van een volwaardige psychedelische dosis (Pokorny e.a. 2017; 2019).

Toch vonden Bershada e.a. (2020) een toename in hersenverbindingen in het limbische ('emotie')-systeem in een studie met beeldvormende technieken na inname van lsd (13 µg) ten opzichte van placebo. Deze toename in connectiviteit tussen de amygdala en de frontale gyrus hing samen met de veranderingen in positieve gemoedstoestand, gemeten met de PANAS (Bershada e.a. 2020).

Yanakieva e.a. (2019) lieten een effect op tijdsperceptie zien na toediening van 10 µg lsd in vergelijking met een groep (n = 12) die placebo kreeg. Dit effect, een overschatting van het interval, werd enkel aangetoond na de vierde dosering lsd. Verder werden geen effecten op andere cognitieve maten gemeten (Yanakieva e.a. 2019). De lsd-bloedconcentraties waren detecteerbaar na 10 en 20 µg en niet na 5 µg. De herhaalde toediening had geen effect op de concentraties: deze waren hetzelfde na de 1ste en 6de toediening. De maximale lsd-bloedconcentratie na toediening van 10 en 20 µg werden respectievelijk na 30 en 36 minuten gemeten en de gemiddelde halveringstijd was 8,2 h, wat vergelijkbaar is met die van een 200 µg dosering die 8,9 (SD: 5,9) h is (Dolder e.a. 2015).

Dit toont aan dat de kinetiek bij het gebruik van lsd-microdoseringen niet verschilt van die van reguliere doseringen. Er waren niet significant meer aversieve gebeurtenissen in de lsd-groepen (5, 10 en 20 µg) ten

opzichte van de placebogroep. In de lsd-groep werd echter wel frequenter hoofdpijn opgemerkt die licht tot gemiddeld in intensiteit was, maar geen negatief effect had op het dagelijkse functioneren (Family e.a. 2019).

Bershada e.a. (2019) hadden niet alleen acute effecten geïventariseerd, maar namen ook twee dagen na inname vragenlijsten af; daarbij vonden zij geen 'blijvende' effecten op de gemoedstoestand. Een kanttekening hierbij is dat deze vragenlijst maar door 55% van de steekproefingevuld werd (Bershada e.a. 2019). Qua fysiologische effecten werd er twee uur na inname van lsd een klinisch niet relevante verhoging van de systolische (13 en 26 µg) en diastolische (26 µg) bloeddruk gemeten, ten opzichte van placebo. Er werden verder geen lsd-gerelateerde effecten gemeten in hartslag en basale lichaamstemperatuur (Bershada e.a. 2019). Toch gaven Family e.a. (2020) als advies om het effect van lsd op hartparameters in vervolgstudies mee te nemen. Dit omwille van bezorgdheid over stoffen die op de 5-HT<sub>2B</sub>-receptor werken en in het verleden na herhaalde inname afwijkingen aan de hartkleppen veroorzaakten.

## DISCUSSIE

Het doel van dit artikel was om, gebaseerd op de weinige literatuur tot nu bekend, meer duidelijkheid te scheppen over het klinische potentieel van MD met psychedelica en sturing te geven aan dit jonge onderzoeksgebied.

De meeste informatie is afkomstig uit retrospectieve rapportages van gebruikers in onlinestudies. In het algemeen laten deze studies zien dat MD als positief wordt ervaren en soms als zelfmedicatie voor psychiatrische stoornissen zoals depressie en ADHD gebruikt wordt, maar ook dat er (acuut) ongewilde effecten kunnen optreden zoals verhoogde gevoelens van angst en misselijkheid.

De placebogecontroleerde studies die tot nu toe verschenen zijn, laten subtiele effecten zien op subjectieve waarneming, selectieve cognitieve processen (tijdsperceptie) en op hersengebieden die betrokken zijn bij affectieve processen (Bershada e.a. 2019; 2020; Yanakieva e.a. 2019). Deze effecten zijn minder uitgesproken dan na inname van een volledige psychedelische dosering, maar vertonen wel overlap met retrospectief gerapporteerde effecten op aandacht en gemoedstoestand. Desalniettemin vragen ze ook om vervolgstudies met grotere steekproeven en herhaalde toedieningen, om duidelijkheid te geven over wat de effecten van MD op gedrag, cognitie en affect nu precies zijn. Hoewel MD-effecten uit experimentele studies overlap vertonen met de retrospectief gerapporteerde effecten in onlinestudies, lijken deze laatste groter en duidelijker te zijn voor de gebruiker dan de objectief gemeten effecten in experimentele studies. Dit zou kunnen komen door methodologische beperkingen die gepaard gaan met ongecontroleerde (online)studies zoals zelfselectie van de

steekproef en mogelijk gekleurde rapportages door verwachting, placebo-effecten en herinneringsbias (Anderson e.a. 2019a). Desalniettemin vormen deze resultaten een mooie basis die als input kunnen dienen voor toekomstige placebogecontroleerde studies waarbij affectieve en cognitieve processen zoals gemoedstoestand, aandacht, en cognitieve controle centraal staan.

### Methodologische aanbevelingen

- Methodologische aandachtspunten voor toekomstig onderzoek zijn het includeren van voldoende meetmomenten alsook een aanvangsmeetings, omdat bij sommige mensen er meer ruimte tot verbetering is dan bij anderen ('plafondeffect').
- Verder is het noodzakelijk dat de gebruikte vragenlijst of gedragstaak zo veel mogelijk aansluit bij het te meten gedrag (d.w.z. dat de taak 'ecologisch valide' is). Daarbij geniet een goede mix van constructen de voorkeur, aangezien zelfs binnen de klassieke psychedelica twee stoffen een andersoortig effect kunnen hebben zoals gesuggereerd werd voor lsd ('stimulerend') en psilocybine ('affectief').
- Gelinkt hieraan zou de vergelijking van verschillende psychedelica (lsd en psilocybine) binnen één studie aan te bevelen zijn.

- Een laatste punt is gelinkt aan de steekproef die ideaal gezien mensen met en zonder klinische diagnose of subklinische symptomen omvat van verschillende leeftijdscategorieën, geschiedenis van druggebruik (mensen zonder eerder druggebruik alsook ervaren gebruikers), met verschillende opleidingsniveaus en waarbij genetische factoren (5-HT<sub>2A</sub>-receptorgen) en persoonlijkheid getypeerd worden.

### CONCLUSIE

Ik concludeer dat dit onderzoeksgebied nog erg jong is, dat de voorlopige bevindingen uit retrospectieve onlinestudies beloftevol lijken, maar dat objectieve evidentie voor symptoomverlichting bij psychiatrische aandoeningen momenteel nog mager is. Gebaseerd op de literatuur lijkt onderzoek met psilocybine in groepen met affectieve problemen en onderzoek met lsd in groepen met aandachtsproblemen opportuun. Psychologische begeleiding bij MD lijkt aangewezen gezien de latente emotionele inhoud die manifest kan worden en de verhoogde angst die hiermee gepaard kan gaan. Zorgvuldige communicatie en gedegen onderzoek zijn nu nodig om onnodige ruis in dit jonge onderzoeksgebied te voorkomen.

### LITERATUUR

- Anderson T, Petranker R, Christopher A, Rosenbaum D, Weissman C, Dinh-Williams L-A, e.a. Psychedelic microdosing benefits and challenges: An empirical codebook. *Harm Reduct J* 2019a; 16: 43.
- Anderson T, Petranker R, Rosenbaum D, Weissman CR, Dinh-Williams LA, Hui K, e.a. Microdosing psychedelics: Personality, mental health, and creativity differences in microdosers. *Psychopharmacology (Berl)* 2019b; 236: 731-40.
- Andersson M, Kjellgren A. Twenty percent better with 20 micrograms? A qualitative study of psychedelic microdosing self-reports and discussions on YouTube. *Harm Reduct J* 2019; 16: 63.
- Bershad AK, Preller KH, Lee R, Keedy S, Wren-Jarvis J, Bremmer MP, e.a. Preliminary report on the effects of a low dose of lsd on resting state amygdalar functional connectivity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020; 5: 461-7.
- Bershad AK, Schepers ST, Bremmer MP, Lee R, de Wit H. Acute subjective and behavioral effects of microdoses of lysergic acid diethylamide in healthy human volunteers. *Biol Psychiatry* 2019; 86: 792-800.
- Cameron LP, Benson CJ, DeFelice BC, Fiehn O, Olson DE. Chronic, intermittent microdoses of the psychedelic n,n-dimethyltryptamine (dmt) produce positive effects on mood and anxiety in rodents. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10: 3261-70.
- Dolder PC, Schmid Y, Haschke M, Rentsch KM, Liechti ME. Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of oral lsd in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; doi: 10.1093/ijnp/pyv072.
- dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Hallak JE. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (lsd): A systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6: 193-213.
- Fadiman J. The psychedelic explorer's guide: safe, therapeutic, and sacred journeys. New-York: Inner Traditions Bear; 2011.
- Fadiman J. Microdose research: Without approvals, control groups, double-blinds, staff or funding by dr james fadiman. *Psychedelic Press*. 2017XV. <https://psychedelicpress.co.uk/blogs...>; 2017.
- Fadiman J, Korb S. Might microdosing psychedelics be safe and beneficial? An initial exploration. *J Psychoactive Drugs* 2019; 51: 118-22.



- Family N, Maillet EL, Williams LTJ, Krediet E, Carhart-Harris RL, Williams TM, e.a. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide (LSD) in healthy older volunteers. *Psychopharmacology* 2019.
- Fuentes JJ, Fonseca F, Elices M, Farré M, Torrens M. Therapeutic use of LSD in psychiatry: A systematic review of randomized-controlled clinical trials. *Front Psychiatry* 2020; 10.
- Ghose T. Short trip? More people 'microdosing' on psychedelics drugs. *Live science*. 2015 July 12.
- 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; 218: 649-65.
- Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: A double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172: 145-56.
- Horowitz M. Interview with Albert Hofmann. *High Times*. 1976.
- Horsley RR, Palenicek T, Kolin J, Vales K. Psilocin and ketamine microdosing: Effects of subchronic intermittent microdoses in the elevated plus-maze in male wistar rats. *Behav Pharmacol* 2018; 29: 530-6.
- Hupli A, Berning M, Zhuparris A, Fadiman J. Descriptive assemblage of psychedelic microdosing: Netnographic study of YouTube videos and on-going research projects. *Performance Enhancement & Health* 2019; 6: 129-38.
- Hutten NRPW, Mason NL, Dolder PC, Kuypers KPC. Motives and side-effects of microdosing with psychedelics among users. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2019; 22: 426-34.
- Johnson MW, Griffiths RR. Potential therapeutic effects of psilocybin. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 734-40.
- Johnstad PG. Powerful substances in tiny amounts: An interview study of psychedelic microdosing. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs* 2018; 35: 39-51.
- Lea T, Amada N, Jungaberle H. Psychedelic microdosing: A subreddit analysis. *J Psychoactive Drugs* 2019: 1-12.
- Lea T, Amada N, Jungaberle H, Schecke H, Klein M. Microdosing psychedelics: Motivations, subjective effects and harm reduction. *Int J Drug Policy* 2020; 75: 102600.
- Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbaek DS, Kristiansen S, e.a. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2a receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44: 1328-34.
- Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1735-40.
- Morgan C, McAndrew A, Stevens T, Nutt D, Lawn W. Tripping up addiction: The use of psychedelic drugs in the treatment of problematic drug and alcohol use. *Curr Opin Behav Sci* 2017; 13: 71-6.
- Nazaryan A. Acid is the new Xanax. *Newsweek* 2/3/2017.
- Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 264-355.
- Osmond H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann NY Acad Sci* 1957; 66: 418-34.
- Passie T. The science of microdosing psychedelics. *Psychedelic Press*; 2019.
- Pokorny T, Duerler P, Seifritz E, Vollenweider FX, Preller KH. LSD acutely impairs working memory, executive functions, and cognitive flexibility, but not risk-based decision-making. *Psychol Med* 2019; doi: 10.1017/S0033291719002393.
- Pokorny T, Preller KH, Kometer M, Dziobek I, Vollenweider FX. Effect of psilocybin on empathy and moral decision-making. *Int J Neuropsychopharmacology* 2017; 20: 747-57.
- Polito V, Stevenson RJ. A systematic study of microdosing psychedelics. *PLOS ONE* 2019; 14: e0211023.
- Prochazkova L, Lippelt DP, Colzato LS, Kuchar M, Sjoerds Z, Hommel B. Exploring the effect of microdosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting. *Psychopharmacology* 2018; 235: 3401-13.
- Sakloth F, Leggett E, Moerke MJ, Townsend EA, Banks ML, Negus SS. Effects of acute and repeated treatment with serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonist hallucinogens on intracranial self-stimulation in rats. *Exp Clin Psychopharmacol* 2019; 27: 215-26.
- Webb M, Copes H, Hendricks PS. Narrative identity, rationality, and microdosing classic psychedelics. *International Journal of Drug Policy* 2019; 70: 33-9.
- Yanakieva S, Polychroni N, Family N, Williams LTJ, Luke DP, Terhune DB. The effects of microdose LSD on time perception: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2019; 236: 1159-70.

## SUMMARY

# Microdosing with psychedelics: what do we know?

K.P.C. KUYPERS

- BACKGROUND** The repeated use of small doses of psychedelics such as psilocybin and LSD over a period of time (microdosing, MD) has gained popularity and scientific attention in recent years. Retrospective reports from users suggest clinical potential.
- AIM** To answer the question whether MD with psychedelics could theoretically provide symptom relief for people with psychiatric disorders.
- METHOD** Investigate what the current evidence is about the effects of md with psychedelics on the behavioral level, psychological functioning and mental well-being. A search for relevant articles in PubMed and Medline databases (on January 10, 2020), which resulted in a total of 28 hits. After de-duplication, removal of irrelevant and addition of relevant articles, 23 articles were included.
- RESULTS** Most of the knowledge we have so far comes from uncontrolled online questionnaire studies in which users report retrospectively or keep diaries of the effects they experience during MD. According to users, it leads to positive effects on mood, concentration, focus and productivity. Negative effects, including physical discomfort and increased fear, also seem to occur. The limited number of experimental studies in healthy people revealed that MD has subtle effects on cognitive processes and brain connectivity.
- CONCLUSION** The findings of experimental studies in combination with the reports from users give cause for further investigation into the clinical potential of low-dose psychedelics in combating certain symptoms. More placebo-controlled studies are needed to provide clarity for who (age, diagnosis) MD can be effective and for which (cognitive, emotional) processes.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 669-676

**KEY WORDS** LSD, microdosing, psilocybin, psychedelics