

# Therapeutische toepassingen van klassieke serotonerge psychedelica: neurobiologische mechanismes en neurale netwerken

M. Seynaeve, A. Van Besien, M. van Elk

- Achtergrond** Psychedelica kregen de afgelopen decennia hernieuwde wetenschappelijke aandacht omdat ze behalve acute subjectieve effecten, ook langdurige veranderingen in gedrag en cognitie teweeg kunnen brengen, met mogelijke therapeutische toepassingen bij verschillende psychiatrische indicaties.
- Doel** Een overzicht geven van de huidige kennis over de neurobiologische werking van klassieke serotonerge psychedelica, zoals lsd en psilocybine, hun invloed op neurale netwerken en de gevolgen voor mogelijke klinische toepassingen.
- Methode** We geven een beknopt overzicht van de huidige literatuur rondom de werking van psychedelica, met achtereenvolgens aandacht voor hun werking op neuronaal receptor-niveau; hun invloed op neuraal netwerk-niveau; hun invloed op neuroplasticiteit; en conceptuele modellen die de mogelijk therapeutische werking van deze moleculen verklaren.
- Resultaten** Studies wijzen op de centrale rol van 5-HT<sub>2A</sub>-receptoren in het ontstaan van de subjectieve effecten van psychedelica. Binding aan deze receptoren veroorzaakt een complexe cascade van effecten op neuronaal niveau, wat onder meer leidt tot dynamische functionele veranderingen van verschillende neurale netwerken en tot een toename van neuroplasticiteit die mogelijk langer aanhoudt dan de acute subjectieve effecten. Verschillende conceptuele modellen bieden mogelijk complementaire verklaringen voor het verband tussen de werking op neurobiologisch en psychologisch niveau.
- Conclusie** Hoewel we de onderliggende neurobiologische mechanismen nog niet volledig begrijpen en het onderzoek naar psychedelica voor methodologische uitdagingen staat, biedt de huidige wetenschappelijke stand van zaken waardevolle inzichten in hoe deze middelen, eenmalig of enkele malen toegediend, in een ondersteunende setting en vaak in combinatie met psychotherapie, kunnen leiden tot relatief duurzame verbeteringen bij verschillende psychiatrische indicaties.

Klassieke psychedelica zijn een groep van psychoactieve stoffen zoals mescaline, psilocybine, dimethyltryptamine (DMT) en d-lyserginezuurdi-ethylamide (lsd), die veranderingen veroorzaken in waarneming, cognitie en emotie. Hun voornaamste bindingssite zijn de serotonine- of 5-hydroxytryptamine(5-HT)-receptoren waarop ze voornamelijk een agonistische activiteit uitoefenen. Ze worden soms ook hallucinogenen genoemd, afgeleid van het Latijnse woord hallucinari ('ronddwalen in de geest') of entheogenen ('het goddelijke genererend'). Er zijn aanwijzingen dat natuurlijk voorkomende psychedelische middelen mogelijk al duizenden jaren gebruikt worden in religieuze, sjamanistische of spirituele context in Amerikaanse, Aziatische en Europese culturen.<sup>1</sup> Tijdens de jaren 1950 en 1960 werden lsd en psilocybine

in klinische studies getest als geneesmiddelen voor psychiatrische aandoeningen. Onderzoek uit deze periode suggereerde dat deze middelen veilig gebruikt konden worden en dat ze potentieel zelfreflectie tijdens psychotherapie bevorderen door het onbewuste meer toegankelijk te maken. Een toename van gebruik voor niet-medische doeleinden en de associatie met de *counter-culture* bewegingen van de jaren 60 leidden tot toegenomen ongerustheid rond de legale status van psychedelica. In 1970 culmineerde dit in de classificatie van psychedelica als illegale middelen zonder toegelaten medisch gebruik, waardoor het klinisch onderzoek grotendeels tot stilstand kwam.<sup>1</sup> Sinds de jaren 90 kwam een nieuwe golf van wetenschappelijke publicaties op gang door hernieuwde inte-

## AUTEURS

**Mathieu Seynaeve**, psychiater, promovendus, afd. Psychoactive Trials Group, King's College, Londen.

**Arnout Van Besien**, internist-hematoloog, arts niet in opleiding tot specialist, afd. Psychiatrie, LUMC, Leiden.

**Michiel van Elk**, onderzoeker, psycholoog en filosoof, afd. Psychologie, Universiteit van Leiden.

### Correspondentie

Mathieu Seynaeve (mathieu.seynaeve@kcl.ac.uk).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-11-2023.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(10):613-618

resse voor de psychoactieve effecten en het therapeutische potentieel van psychedelica. Het relatieve gebrek aan innovatieve farmacologische behandelingen voor psychiatrische indicaties en de aanzienlijke vooruitgang binnen de neurowetenschap qua kennis en onderzoeksmethodes hebben hier ongetwijfeld toe bijgedragen. Beeldvormingsstudies met positronemissietomografie (PET), functionele magnetischeresonantie-imaging (fMRI), elektro-encefalografie (eeg) en magneto-encefalografie (MEG) bij vrijwilligers uit de algemene bevolking brachten nieuwe inzichten over hoe psychedelica neurale netwerken beïnvloeden, en gaven de aanzet tot verdere studies naar de behandeling van psychiatrische ziektebeelden.

Meerdere fase II-studies (toepassing bij een kleine groep patiënten) toonden aan dat psychedelica, vaak in combinatie met psychotherapie, veilig gebruikt kunnen worden en mogelijk werkzaam zijn voor verscheidene indicaties, zoals depressieve stemmingsstoornissen (zowel unipolair als bipolair), gegeneraliseerde angststoornissen, angst in palliatieve setting, stoornissen in het gebruik van middelen (o.m. alcohol en opioïden), eetstoornissen, obsessieve-compulsieve stoornissen (OCS), autismespectrumstoornissen, fibromyalgie, clusterhoofdpijn en migraine. Twee indicaties worden momenteel onderzocht in fase III-studies, de laatste fase van klinisch onderzoek vóór eventuele goedkeuring op de Europese en Amerikaanse geneesmiddelenmarkt: psilocybine voor therapieresistente depressieve stemmingsstoornis en MDMA voor posttraumatische stressstoornis (PTSS).<sup>2</sup>

Tot op heden begrijpen we de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de complexe psychoactieve effecten nog niet volledig. In dit artikel bieden we een beknopt overzicht van de literatuur over de neurobiologische werkingsmechanismen van klassieke psychedelica, hierna aangeduid als 'psychedelica'. Achtereenvolgens zoomen we in op een aantal analytische niveaus: eerst het neuronale celniveau en daarna het neurale netwerkniveau en we staan ook stil bij de invloed op

neuroplasticiteit. Waar mogelijk lichten we de klinische relevantie van deze bevindingen toe. Dit artikel kunt u zien als een update van een overzichtsartikel van de hand van een van de auteurs dat eerder in dit tijdschrift is verschenen; desgewenst kunt u daar verdere achtergronden over de mechanismes terugvinden.<sup>3</sup>

## Thematisch overzicht van neurobiologische mechanismen

### Effecten op cellulair receptorniveau

Farmacologisch onderzoek naar de werking van psychedelica heeft aangetoond dat 5-HT<sub>2A</sub>-serotoninereceptoren in corticale en subcorticale hersengebieden een cruciale rol spelen in de totstandbrenging van meerdere gedragsmatige en psychologische effecten. Zo is de mate van 5-HT<sub>2A</sub>-receptorbezetting gecorreleerd met de intensiteit van de subjectieve effecten. Verder verhindert toediening van de 5-HT<sub>2A</sub>-antagonist ketanserine een aantal van deze effecten, zoals de veranderingen in zintuiglijke (o.a. visuele) waarnemingen, tijdsperceptie, associatieve gedachten en inzichten, en het vervagen van het gevoel van 'zelf' of identiteit (egodissolutie). 5-HT<sub>2A</sub>-receptoren komen verspreid over de hersenen voor, maar zijn het talrijkst in de prefrontale, pariëtale en temporale cortex, hersengebieden die betrokken zijn bij cognitieve processen van hogere orde zoals de verwerking van sensorische informatie, aandacht, taal en besluitvorming.<sup>4</sup> Naast de 5-HT<sub>2A</sub>-receptor als gemeenschappelijke bindingssite hebben de klassieke psychedelica ook een invloed op meerdere andere neuronale receptoren met verschillende bindingsaffiniteit. Het gaat dan niet alleen om serotoninereceptoren zoals de 5-HT<sub>1A</sub>-receptor, maar ook om receptoren voor overige biogene amines zoals dopaminereceptoren (D<sub>2</sub>), opioïdereceptoren (kappa), glutamaatreceptoren (N-methyl-D-aspartaat of NMDA) en monoaminetransporters (serotonerge, dopaminerge en noradrenerge).<sup>4,5</sup> Recenter onderzoek wijst verder op mogelijke intracellulaire bindingssites zoals tropomyosinereceptorkinase B (TrkB).<sup>6</sup> Het mag duidelijk zijn dat

elk van de psychedelica een complex farmacologisch bindingsprofiel heeft, wat de gelijkenissen en de verschillen wat betreft hun neurobiologische en psychologische effecten gedeeltelijk kan verklaren.<sup>4-6</sup>

### Centrale rol van de thalamus en de prefrontale cortex

De eerste beeldvormingsstudie met psychedelica, een PET-studie met psilocybine, werd uitgevoerd door het team van Franz Vollenweider aan de universiteit van Zürich in 1997. Deze toonde een toegenomen glucosemetabolisme in vooral de prefrontale cortex (PFC), de cortex cingularis anterior (ACC), de frontolaterale en mediotemporale cortex en de thalamus, dat positief gecorreleerd was met intensiteit van de subjectieve effecten zoals egodissolutie. In beperktere mate was dit ook het geval voor de basale ganglia, de sensorimotorische en occipitale cortex.<sup>7</sup> Aangezien deze gebieden onderdeel zijn van het limbische cortico-striato-thalamo-corticale circuit (CSTC), werd naar aanleiding van deze studie de hypothese geformuleerd dat psychedelische effecten ontstaan door functionele modulatie van dit circuit ten gevolge van activatie van de 5-HT<sub>2A</sub>-receptoren in de PFC.

Bij de CSTC-theorie veronderstelt men dat, onder fysiologische omstandigheden, de informatieaanvoer vanuit de lagere delen van het centrale zenuwstelsel (zowel interoceptieve signalen 'van binnen' als exteroceptieve 'van buiten') naar de hogere-ordehersengebieden beperkt wordt door de trechter- of filterfunctie van de thalamus ten gevolge van zogenaamde feedbacklussen vanuit de cortex. Binding van psychedelica zou de fysiologische functie van dit filtersysteem verstoren met een overmatige informatieaanvoer naar de hogere-ordehersengebieden tot gevolg. De CSTC-theorie biedt zo een mogelijke verklaring voor een aantal typische subjectieve en gedragsmatige effecten van psychedelica: de toename van intensiteit van gewaarwordingen, gevoelens en gedachten; fragmentatie en vervaging van het zelfbewustzijn; en de verstoring van bepaalde motorische functies. Later onderzoek met andere beeldvormende technieken biedt aanvullende empirische ondersteuning voor deze theorie.<sup>8</sup>

### Veranderingen in neurale netwerkintegriteit en segregatie

In 2012 publiceerde het team rond Robin Carhart-Harris van Imperial College London de eerste *resting-state*-fMRI-(rs-fMRI)-studie met intraveneus toegediende psilocybine, waarin aangetoond werd dat psilocybine de synchronisatie van het *defaultmoden*netwerk (DMN) verstoort. Het DMN (of vrij vertaald: standaardmodusnetwerk) is een functioneel netwerk dat actief wordt in rusttoestand (m.n. wanneer er geen doelbewuste taak werd uitgevoerd) en dat bestaat uit meerdere hersengebieden waaronder de mediale PFC, de cortex cingularis posterior, de laterale temporale cortex en de precuneus. Functioneel speelt het DMN vermoedelijk een rol bij

bepaalde hogere-ordehersensfuncties zoals introspectie, zelfreflectie, dagdromen en het verwerken van persoonlijke herinneringen.<sup>9</sup>

Volgend op dit onderzoek uit 2012 werden meerdere functionele connectiviteitsstudies uitgevoerd met verschillende psychedelica. Hierin werd voor meerdere neurale netwerken aangetoond dat de psychedelica leiden tot een vermindering van zowel de functionele intranetwerkintegriteit (tussen knooppunten die tot hetzelfde netwerk behoren) als de internetwerksegregatie (tussen knooppunten die tot verschillende netwerken behoren). Deze observaties lagen aan de basis van het ontstaan van de theorie van het entropische brein, waarbij de term 'entropie' verwijst naar het idee dat het brein onder de acute invloed van psychedelica in een verhoogde staat van wanorde verkeert.<sup>10</sup>

Een illustratie hiervan is een recente functionele connectiviteitsstudie waarbij men voor verschillende netwerken aantoonde dat, na toediening van een psychoactieve dosis van psilocybine, de mate van netwerkintegriteit en -segregatie negatief gecorreleerd was met zowel de plasmaconcentratie psilocine (de actieve metabooliet van de prodrug psilocybine) als met de ervaren intensiteit van de subjectieve effecten.<sup>11</sup>

De psychedelicegeïnduceerde verstoring van de integriteit van hogere-ordenetwerken in combinatie met de verminderde segregatie tussen andere netwerken, leidt potentieel tot een functioneel 'samenvloeien' van normaliter gescheiden netwerken die verband houden met intern gerichte en extern gerichte aandacht. Dit mechanisme zou kunnen bijdragen aan de psychedelische 'eenheidservaring'. Verder kunnen synesthetische ervaringen, waarin bijvoorbeeld het horen van geluiden een bepaalde specifieke kleursensatie opwekt, vanuit dit model verklaard worden doordat de verminderde netwerksegregatie tussen verschillende primaire sensorische hersengebieden leidt tot een toename van *cross-talk* van informatie.<sup>12</sup>

### Verstoring van hiërarchische voorspellingen en toegenomen flexibiliteit

De beschreven bevindingen aangaande functionele connectiviteit ondersteunen de '*relaxed beliefs under psychedelics*' (REBUS)-theorie. Dit model, dat de entropischebreintheorie combineert met het vrije-energieprincipe, stelt dat psychedelica het brein verstoren in zijn normale functie als voorspellingsmachine. Volgens het vrije-energieprincipe streeft het brein er voortdurend naar om binnenkomende informatie 'weg te verklaren' aan de hand van een hiërarchisch gestructureerd intern model. Hierbij is de subjectieve ervaring het resultaat van het 'matchen' van binnenkomende informatie met voorspellingen gegenereerd door een intern model volgens een principe van bayesiaanse updating. In geval van een mismatch wordt een voorspellingsfoutsignaal gegenereerd, dat op zijn beurt resulteert in het bijwerken van het interne model. Hierbij hebben de hiërarchisch hoogst geïntegreerde a-priori-overtuigingen de

sterkste top-downinvloed op de uiteindelijke subjectieve ervaring en zijn ze tevens het minst voor verandering vatbaar in geval van voorspellingsfouten. Volgens de REBUS-theorie verstoren psychedelica tijdelijk de invloed van deze hiërarchisch gestructureerde voorspellingen (zogenaamde ‘priors’) van de hogere-ordehersengebieden, zoals de prefrontale cortex, en vergroten ze zo de gevoeligheid voor ‘bottom-upinformatie’ vanuit lagere-ordehersengebieden zoals de primaire visuele cortex.<sup>11</sup>

Het REBUS-model biedt ook een verklaring voor de therapeutische werkzaamheid van psychedelica. Zo worden depressieve stemmingsstoornissen en OCS doorgaans gekenmerkt door zogenaamde ‘maladaptive hyperpriors’, rigide overtuigingen die vaak niet aangepast blijken aan een gegeven context. Voorbeelden hiervan zijn een te negatief zelfbeeld (‘mensen mogen mij niet, dus kan ik maar beter sociale interactie vermijden’) of terugkerende dwanggedachten (‘als ik mijn handen niet nog een keer was, zal ik een besmetting oplopen’). Deze overtuigingen oefenen vanuit de hogere hersengebieden een sterk ‘top-down’-effect uit op hoe informatie afkomstig uit lagere hersengebieden verwerkt wordt, waardoor cognities, gedrag en gevoelens worden beïnvloed of ingekleurd.<sup>11</sup>

Mogelijk leiden psychedelica tot het tijdelijk loslaten van deze bovenmatig sterke overtuigingen en resulteert dit in een tijdelijke toename van psychologische en cognitieve flexibiliteit. Zo vergroten psychedelica potentieel ook het vermogen om open te staan voor nieuwe overtuigingen en inzichten die in een therapeutische context worden aangeboden, niet alleen tijdens de psychedelische ervaring, maar ook in de weken en maanden erna, tijdens het zogenaamde therapeutische venster.<sup>11</sup>

Naast het loslaten van eerdere overtuigingen, kunnen psychedelica ook een nieuwe belichaamde ervaring van verbondenheid en zelftranscendentie tot stand brengen, wat vooraf bestaande overtuigingen kan uitdagen (bijvoorbeeld: ‘Ik ben eenzaam, maar op dit moment voel ik me sterk verbonden met iedereen die ik ken’).

Als zodanig zou de psychedelische ervaring an sich ook een sterke voorspellingsfout kunnen teweegbrengen die indruist tegen vele vooraf bestaande overtuigingen, wat kan leiden tot een herziening van mentale schema’s.<sup>11</sup>

Hoewel de entropischebreintheorie en het REBUS-model kunnen helpen om empirische bevindingen op neurale niveau te conceptueel te verbinden met ervaringseffecten op psychologisch niveau, gaat het om hypothetische modellen waarvoor tot op heden onvoldoende empirisch bewijs bestaat. Bovendien zijn er belangrijke methodologische beperkingen in de empirische studies die deze modellen ondersteunen. Zo is er een aanzienlijke variatie qua dataverwervings- en analysemethodes tussen de tot dusver gepubliceerde rs-fMRI-studies met verschillende psychedelica. Verder is een groot aantal publicaties gebaseerd op beperkte datasets en zijn er nog onvoldoende replicatiestudies uitgevoerd.<sup>12</sup>

## Neuroplasticiteit, leereffecten, cognitieve flexibiliteit en gevolgen voor therapeutische toepassingen

Verschillende psychiatrische aandoeningen worden geassocieerd met verstoringen in neuroplasticiteit, het vermogen van het zenuwstelsel om zich structureel en functioneel aan te passen aan een dynamische omgeving. Zo is er bij personen met depressieve stemmingsstoornis meer synapsatrofie aangetroffen in de neuronen van de PFC en is ook de functionele connectiviteit van de PFC met limbische hersengebieden verminderd. Daarnaast zijn er bij PTSS, sociale angststoornis en gegeneraliseerde angststoornis minder synaptische verbindingen tussen de mediale PFC en de amygdala waardoor het vermogen om angstreacties te reguleren wordt aangetast. Bij verslaving raakt de neuroplasticiteit in de circuits tussen de PFC en de nucleus accumbens, het striatum en het limbische systeem verstoord, waardoor de PFC deze gebieden minder goed kan moduleren.<sup>13</sup>

Dierstudies hebben aangetoond dat meerdere psychedelica de expressie bevorderen van eiwitten en genen die verband houden met synaptische plasticiteit, waaronder ‘immediate early genes’ (IEG’s) en *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), een neurotrofine dat neuronale groei en synaptische plasticiteit reguleert. BDNF bindt als ligand aan tropomyosinereceptorkinase B (TrkB) waarvan in een recente studie werd aangetoond dat meerdere psychedelica hierop rechtstreeks binden en dit positief allosterisch moduleren.<sup>6</sup> Bij chronisch gestreste muizen versterkte psilocybine de cortico-hippocampale synapsen en verminderde het anhedonie, 16 tot 48 uur na toediening; dat zou het resultaat kunnen zijn van een verbeterde synaptische sterkte in beloningcircuits.<sup>14</sup>

Daarnaast is gebleken dat DMT en lsd bij muizen zowel de neurogenese als de geheugenprestaties verbeteren. In andere dierstudies heeft men verbeteringen gerapporteerd in het herstel van uitdoving van het leren (‘extinction learning’) van angst, verminderingen in angstig gedrag en aangeleerde hulpeloosheid na blootstelling aan psychedelica, terwijl ook een verhoogde dichtheid van dendritische stekels werd waargenomen in afzonderlijke cohorten dieren.<sup>15,16</sup>

Ook bij mensen zijn er aanwijzingen dat psychedelica mogelijk neuroplasticiteit kunnen bevorderen, met diverse gevolgen voor verschillende psychologische functies. In een onderzoek waarin patiënten met een ernstige depressieve stemmingsstoornis behandeld werden met ayahuasca (met het psychoactieve bestanddeel DMT) vond men dat een verhoogd BDNF-niveau correleerde met de mate van klinische verbetering.<sup>17</sup> Bij vrijwilligers zonder psychische aandoeningen werd een versterking van de functionele connectiviteit geobserveerd tussen de PFC en andere hersengebieden tot een maand na toediening van een psychoactieve dosis van psilocybine. Bovendien bleek de mate van functionele connectiviteitstoename gecorreleerd met de afname in



negatieve stemmings- en angstklachten.<sup>18</sup> Ook bij patiënten met ernstige depressieve stemmingsstoornis werden na toediening van psilocybine vergelijkbare veranderingen vastgesteld.<sup>19</sup> Een mogelijke verklaring voor deze therapeutische effecten is dat psychedelica selectief de dendritische groei bevorderen bij neuronen in de PFC, wat kan helpen bij het herstellen van de signaalbalans en top-downcontrole over het limbische systeem, hoewel direct bewijs voor deze hypothese ontbreekt.<sup>6</sup>

Op cognitief gebied vond men dat lsd bij vrijwilligers zonder psychische aandoeningen het oproepen van herinneringen verbetert, en recente studies suggereren dat ook ‘reinforcement learning’ (d.w.z. versterkend leren) kan verbeteren, mogelijk door het verbeteren van de beloningsgevoeligheid.<sup>20</sup> Ook cognitieve flexibiliteit, het kunnen schakelen tussen verschillende denkpatronen, ideeën of concepten, wordt schijnbaar door verschillende psychedelica verhoogd. De hieruit volgende toename van het creatieve oplossingsvermogen is vermoedelijk het gevolg van beïnvloeding van verschillende circuits die aangestuurd worden vanuit de PFC.<sup>21</sup> In een studie met deelnemers die regelmatige ayahuasca gebruikten, vond men dat dezen beter scoorden op testen van impulscontrole, cognitieve flexibiliteit, werkgeheugen en executief functioneren in vergelijking met een controlegroep die niet regelmatig ayahuasca gebruikte.<sup>22</sup> Ayahuasca en psilocybine lijken ook langdurig mindfulness te verhogen, een vorm van aandachtsregulatie waarvoor de PFC en de ACC essentieel zijn. Mogelijk zijn ook deze effecten gereguleerd via dendritische groei van PFC- en ACC-neuronen.<sup>23</sup>

### Het belang van context en subjectieve ervaring voor therapeutische toepassingen

Aangezien de neuroplasticiteit reeds tijdens de acute effecten van psychedelica verhoogd is, kunnen de ervaringen die mensen opdoen onder de acute invloed van psychedelica ook neurale circuits hervormen – meer nog dan alledaagse gebeurtenissen.<sup>16</sup> In een veilige en ondersteunende omgeving kunnen psychedelische drugs betekenisvolle en emotioneel beladen ervaringen veroorzaken, zoals inzichten in persoonlijke problemen, emotionele doorbraken, mystieke ervaringen, herwerking van traumatische herinneringen en gevoelens van verbondenheid en empathie met zichzelf en anderen.<sup>24</sup> Bovendien vond men in verschillende studies dat het doormaken van dergelijke ervaringen tijdens of kort na de psychedelische ‘trip’ significant correleerde met gunstige therapeutische effecten op lange termijn, wat een synergistisch effect suggereert tussen de verhoogde neuroplasticiteit en het hebben van positieve leerervaringen.<sup>25</sup>

Psychedelica kunnen echter, vooral in onveilige omgevingen, ook ‘bad trips’ veroorzaken, waarbij betrokkenen intense negatieve emoties en gedachten ervaren, zoals angstige visioenen, gevoelens van vervreemding en machteloosheid.<sup>26</sup> Een vragenlijstonderzoek bij 1993

mensen die een uitdagende ervaring hadden gehad terwijl ze psilocybine gebruikten, toonde aan dat 84% van hen geen negatieve langetermijneffecten ondervond, maar dat langdurige uitdagende ervaringen wel gecorreleerd waren met verminderd welzijn.<sup>27</sup> Dit suggereert dat relatief snel verdwijnende moeilijke ervaringen minder vaak leiden tot ongewenste neuroplastische veranderingen, misschien omdat het kunnen overwinnen van moeilijke gevoelens een positieve leerervaring wordt. Neuroplastische veranderingen van sensorische gebieden zouden ook het fenomeen van herbelevingen van de psychedelische ervaringen kunnen verklaren, alsook de zeldzame persisterende waarnemingsstoornis (HPPS), waarbij sommige subjectieve effecten aanhouden lang nadat de drug is gemetaboliseerd.<sup>28</sup>

### Besluit

In 1954 speculeerde Aldous Huxley in *The doors of perception*, een boek over zijn ervaring met mescaline, dat psychedelica een klep of deur kunnen openen waardoor de gebruiker toegang krijgt tot een meer ‘rechtstreekse waarneming’, waardoor nieuwe inzichten kunnen ontstaan, en de waarnemer op een positieve manier kan veranderen.<sup>29</sup>

Hoewel we de neurobiologische mechanismen nog niet volledig begrijpen, ondersteunt het onderzoek dat we in het voorgaande hebben samengevat inderdaad het idee dat psychedelica de hiërarchisch gestructureerde voorspellingen (priors) van hogere hersengebieden verstoren, waardoor het brein gevoeliger wordt voor bottom-upinformatie vanuit lagere hersengebieden. Deze effecten leiden tot een verhoogde informatieaanvoer naar hogere-ordehersengebieden en dragen bij aan diverse subjectieve en gedragsmatige effecten van psychedelica, waaronder intensivering van gewaarwordingen, egodissolutie en verstoring van motorische functies. In een ondersteunende context met deskundige psychologische omkadering en voorbereiding, kunnen deze effecten het loslaten van rigide overtuigingen en het vergroten van psychologische flexibiliteit bevorderen, wat een ‘venster van mogelijkheden’ kan openen voor mogelijke therapeutische toepassingen. Hoewel sluitend bewijs ontbreekt dat een toename van neuroplasticiteit na inname van psychedelica ook bij mensen daadwerkelijk optreedt, ondersteunen bevindingen bij dieren dat psychedelica de groei van synapsen kunnen bevorderen, de functionele connectiviteit tussen hersengebieden kunnen versterken en positieve effecten kunnen bewerkstelligen op geheugen, impulscontrole en cognitieve flexibiliteit. De periode van verhoogde neuronale plasticiteit lijkt al te ontstaan in de acute fase van typische subjectieve psychedelische effecten en lijkt aan te houden voor dagen tot weken na toediening. Binnen een therapeutische context dragen ook deze neuroplastische effecten potentieel bij tot het herstellen van de signaalbalans in de hersenen en uiteindelijk tot het herzien van mentale schema’s, niet alleen tijdens de acute psychedelische ervaring, maar

ook in de vervolgperiode waarbij opgedane inzichten kunnen worden geïntegreerd in het dagelijkse leven en gedragsmatige verandering kan worden doorgevoerd. We concluderen dat deze verschillende hypothesen kunnen helpen verklaren waarom psychedelische stoffen gunstige effecten lijken te hebben bij een breed scala van psychiatrische stoornissen, hoe een eenmalige of enkele malen herhaalde toediening potentieel langdurige veranderingen kan teweegbrengen, en waarom een veilige context en gedegen psychologische ondersteuning voor, tijdens en na de toediening cruciaal blijken te zijn voor de mogelijke therapeutische effecten. Dezelfde mechanismen liggen waarschijnlijk ook ten grondslag aan de gevaren van psychedelica waarbij niet enkel de subjectieve ervaring beangstigend kan zijn, maar zich ook langdurige emotionele destabilisatie kan voordoen als ze in een onveilige omgeving zonder deskundige ondersteuning worden gebruikt.

## LITERATUUR

- Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 264-355.
- da Costa SC, Oesterle T, Rummans TA, e.a. Psychedelic drugs for psychiatric disorders. *J Neurol Sci* 2022; 440: 120332.
- Van Elk M. Neurowetenschappelijke en psychologische verklaringen voor de therapeutische effecten van psychedelica. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 677-83.
- Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2020; 21: 611-24.
- Kwan AC, Olson DE, Preller KH, e.a. The neural basis of psychedelic action. *Nature Neurosci* 2022; 25: 1407-19.
- Moliner R, Girysh M, Brunello CA, e.a. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci* 2023; 26: 1032-41.
- Vollenweider F. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacol* 1997; 16: 357-72.
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, e.a. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 2138-43.
- Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, e.a. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 20.
- Madsen MK, Stenbæk DS, Arvidsson A, e.a. Psilocybin-induced changes in brain network integrity and segregation correlate with plasma psilocin level and psychedelic experience. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021; 50: 121-32.
- 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.
- McCulloch DE-W, Knudsen GM, Barrett FS, e.a. Psychedelic resting-state neuroimaging: A review and perspective on balancing replication and novel analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 138: 104689.
- Appelbaum LG, Shenasa MA, Stolz L, e.a. Synaptic plasticity and mental health: methods, challenges and opportunities. *Neuropsychopharmacol* 2022; 48: 113-20.
- Hesselgrave N, Troppoli TA, Wulff AB, e.a. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT<sub>2R</sub> activation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118: e2022489118.
- de Vos CMH, Mason NL, Kuypers KPC. Psychedelics and neuroplasticity: a systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. *Front Psychiatry* 2021; 12: 724606.
- Calder AE, Hasler G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacol* 2022; 48: 104-12.
- Almeida RN de, Galvão AC de M, da Silva FS, e.a. Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of ayahuasca: observation from a randomized controlled trial. *Front Psychol* 2019; 10: 1234.
- Barrett FS, Doss MK, Sepeda ND, e.a. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep* 2020; 10: 2214.
- Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, e.a. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature Med* 2022; 28: 844-51.
- Kanem JW, Luo Q, Rostami Kandroodi M, e.a. Effect of lysergic acid diethylamide (LSD) on reinforcement learning in humans. *Psychol Med* 2022; 53: 1-12.
- Waltz JA. The neural underpinnings of cognitive flexibility and their disruption in psychotic illness. *Neuroscience* 2017; 345: 203-17.
- Bouso JC, González D, Fondevila S, e.a. Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of ayahuasca: a longitudinal study. *PLoS ONE* 2012; 7: e42421.
- Domínguez Clavé E, Soler J, Elices M, e.a. Ayahuasca may help to improve self compassion and self criticism capacities. *Hum Psychopharmacol* 2021; 37: e2807.
- Breeksema JJ, Niemeijer AR, Krediet E, e.a. Psychedelic treatments for psychiatric disorders: a systematic review and thematic synthesis of patient experiences in qualitative studies. *CNS Drugs* 2020; 34: 925-46.
- Olson DE. The subjective effects of psychedelics may not be necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020; 4: 563-7.
- Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Pharmacol* 2018; 8: 974.
- Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, e.a. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1268-78.
- Breeksema JJ, Kuin BW, Kamphuis J, e.a. Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. *J Psychopharmacol* 2022; 36: 1100-17.
- Huxley A. *The doors of perception*. Londen: Vintage Classics; 2017.