

Psychedelica en psychiatrie

J.J. BREEKSEMA, R.A. SCHOEVERS, E. VERMETTEN, R. VAN, M. DESTOOP, T. BIRKENHÄGER, W. VAN DEN BRINK



Psychedelica bestaan al sedert de oudheid. Ze worden gebruikt voor het opwekken van bijzondere, geestverruimende ervaringen. Sinds de jaren 40 van de vorige eeuw ontstond onder psychiaters en onderzoekers veel optimisme over de klinische mogelijkheden, maar onder druk van een wereldwijd verbod ebde deze belangstelling weer weg aan het eind van de jaren 60 (Pollan 2019). Sinds het begin van dit millennium is er weer een duidelijke opleving van klinische toepassingen en neurobiologisch onderzoek.

Zal het onderzoek dit keer wel leiden tot een stabiele positionering van psychedelica in het palet van behandelingen of betreft het wederom een voorbijgaande opleving? De toekomst zal het leren. Duidelijk is dat dit vooral bepaald moet worden door de kwaliteit van de evidentie. De laatste jaren wordt deze in snel tempo opgebouwd. Daarom geven we in dit themanummer een overzicht van de historische en filosofische achtergronden, de epidemiologie en toepassingen van psychedelica bij de belangrijkste psychiatrische aandoeningen.

What's in a name?

In de laatste eeuw zijn veel verschillende termen geopperd om de veelkleurigheid aan effecten van psychedelica onder een noemer te vangen.

In zijn gelijknamige klassieker introduceerde de Duitse farmacoloog Louis Lewin (1924/1998) het begrip *fantastica*: middelen die de verbeelding prikkelen. Lewin schaarde in deze categorie, die hij ook wel *hallucinatoria* noemde, o.a. cannabis, peyote, vliegenzwam, doornappel en ayahuasca.

Na de ontdekking van lsd in 1943 raakte de term *psychotomimetica* – stoffen die psychose nabootsen – in zwang vanwege de vermeende overeenkomsten tussen psychosen en de als negatief ervaren effecten als hallucinaties en verwarde gedachten. Ook de term *hallucinogeen* stamt uit deze periode en was tot voor kort de gangbaarste term onder medische wetenschappers. In tegenstelling tot (visuele) illusies komen hallucinaties echter maar zelden voor bij psychedelica (Nichols 2016).

Als reactie op de pathologiserende connotaties introduceerde de Britse psychiater Humphry Osmond (1957) de neutralere term *psychedelica*, Grieks voor 'zichtbaar maken van de psyche'. In de loop van de jaren 60 werden *psychedelica* echter steeds meer geassocieerd met tegencultuur en bepaalde kunstvormen. Om zich daarvan te distantiëren en om religieuze en spirituele aspecten te benadrukken, werd in 1979 het neologisme *entheogeen* geïntroduceerd: 'het innerlijke goddelijke opwekken' (Ruck e.a. 1979).

In dit themanummer hanteren we een brede definitie van de in de wetenschap ingeburgerde term *psychedelica*. Naast de 'klassieke' serotonerge psychedelica, zoals psilocybine, lsd en dimethyltryptamine (DMT) in ayahuasca (Van der Braak), komen ook atypische psychedelica aan bod, waaronder hasjiesj en zelfs heksenalf (Hanegraaff), het *entactogeen* 3,4-methyleendioxyamfetamine (MDMA) (van Amsterdam & Van den Brink; Blok; Vermetten e.a.), het *dissociatief*

anestheticum ketamine (Smith-Apeldoorn e.a.), en het farmacologisch promiscue *oneirogeen* (droomopwekker) ibogaïne (Van den Brink e.a.).

Deze verschillende benamingen illustreren de heterogeniteit van psychedelica. Die heterogeniteit geldt zowel voor biomedische eigenschappen zoals chemische structuur, receptoraffiniteit en farmacokinetiek en -dynamiek als voor geografische, biologische en productieaspecten. Veel psychedelische stoffen komen in de levende natuur voor: in schimmels (psilocybine uit *Psilocybe*-paddestoelen uit Mexico of Nederland; iboteenzuur uit de Siberische vliegenzwam), in planten (mescaline uit de Mexicaanse peyotecactus, ibogaïne uit de West-Afrikaanse ibogastruik of DMT in Australische acaciabomen), maar ook bij vissen en zoogdieren (DMT is endogeen bij veel zoogdieren, waaronder mensen). Een aantal is gesynthetiseerd, zoals MDMA, ketamine en lsd.

Het belang van de context

De effecten van psychedelica zijn eveneens heterogeen en daarnaast sterk contextafhankelijk. Deze worden mede bepaald door eigenschappen van de gebruiker (*set*) en door de *setting* waarin men het middel gebruikt (Leary e.a. 1963; Zinberg 1984). De context bepaalt ook hoe deze effecten geduid en gewaardeerd worden.

Het gebruik van veranderde bewustzijnstoestanden lijkt zo goed als universeel (Winkelman 1993) en vrijwel alle natuurlijk voorkomende psychedelica kennen honderden tot duizenden jaren oude tradities van ceremonieel gebruik. De sociale en culturele functies, bijbehorende rituelen, toegankelijkheid en toepassingen lopen uiteen. Zo kunnen psychedelica worden gebruikt tijdens inwijdingsceremonies, om contact te maken met geesten, als religieus sacrament of bijvoorbeeld als medicijn. Deze aspecten kennen grote historische, lokale en culturele verschillen (Hanegraaff; Van der Braak). Een recent voorbeeld is het gebruik van subperceptuele 'microdoses' van psychedelica ter bevordering van creativiteit en efficiëntie onder westerse stedelingen (Kuypers).

Ondanks de lange geschiedenis en alomtegenwoordigheid van veranderde bewustzijnsstaten werd het gebruik van psychedelica ook dikwijls genegeerd, verguisd of onderdrukt. Kritisch bronnenonderzoek door historici kan meer licht werpen op deze aspecten van de geschiedenis (zie bijv. Hanegraaff; Snelders & Pieters; Blok).

Heterogeniteit in klinisch onderzoek

De heterogeniteit en contextgebondenheid van psychedelica zijn ook goed zichtbaar in het moderne klinische onderzoek naar psychedelica. Dat blijkt onder andere uit: a. het aantal aandoeningen waarbij psychedelica mogelijk helpen; b. de verschillende werkingsmechanismen (psychologisch, neurocognitief en farmacologisch); c. de theoretische kaders die worden gebruikt om de effecten te duiden; en d. het scala aan effecten dat door psychedelica opgewekt kan worden.

Wat psychedelica echter gemeen hebben, is dat ze sterke veranderingen kunnen induceren in bewustzijnstoestanden, op emotioneel vlak, op het gebied van cognitie, in zintuiglijke ervaring, en in religieuze of spirituele belevingen. Ze variëren van euforie en gelukzaligheid tot hevige angst, paniek en paranoia. Volgens psychiater Stanislav Grof (2001) zijn psychedelica dan ook '*nonspecific catalysts or amplifiers of the psyche*'.

AUTEURS

JOOST J. BREEKSEMA, filosoof, promovendus, Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen en afd. Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum.

ROBERT A. SCHOEVERS, psychiater, hoogleeraar en afdelingshoofd Psychiatrie, Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

ERIC VERMETTEN, psychiater, bijzonder hoogleeraar Psychotraumatologie, ARQ Nationaal Psychotrauma Centrum, Oegstgeest; Leids Universitair Medisch Centrum.

RIEN VAN, psychiater, opleider psychiatrie Arkin, directeur behandelzaken NPI, hoofdredacteur *Tijdschrift voor Psychiatrie*.

MARIANNE DESTOOP, psychiater, Multiversum, Boechem en Universiteit Antwerpen.

TOM BIRKENHÄGER, psychiater, afd. Psychiatrie, Erasmus MC Rotterdam.

WIM VAN DEN BRINK, arts-epidemioloog, em. hoogleeraar Verslavingszorg, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie Academisch Medisch Centrum.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Wim van den Brink, Academisch Medisch Centrum (AMC), afd. Psychiatrie, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam.
E-mail: wvandenbrink@amc.uva.nl

Strijdige belangen: Schoevers meldde grants of honoraria als spreker/consultant van ZonMw, EU Horizon 2020, NWO, UMCG, Innovatiefonds Zorgverzekeraars, Innovatiefonds de Friesland, Zorginstituut Nederland, NutsOhra, St. Steun VCVGZ, Janssen Farmaceutica, Compass Pathways en Clexio Biosciences, Van den Brink meldde niet-financiële steun van D&A Pharma, persoonlijke honoraria van Opiant pharmaceuticals, Angelini, Recordati, Novartis, Takeda en Indivior.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-5-2020.

TITLE IN ENGLISH

Psychedelics and psychiatry

Nieuwe vormen van behandelen

Het gebruik van psychedelica in de psychiatrie geeft een vernieuwde invulling aan de klassieke combinatie van ‘pillen en praten’, namelijk door het integreren van farmaco- en psychotherapie waarbij de farmacologisch geïnduceerde therapeutische ervaring van de patiënt centraal staat (Nichols e.a. 2017).

In veel studies wordt echter niet expliciet aangegeven wat de onderlinge relatie tussen de verschillende elementen is. Gaat het in deze behandelmodellen om 1. farmacologisch ondersteunde psychotherapie, met het psychedelicum als facilitator voor psychotherapeutische processen, of om 2. psychotherapeutisch ondersteunde farmacotherapie, waarbij behandelaars vooral aanwezig zijn als waarborg voor de veiligheid van de patiënt (Johnson e.a. 2008)? Recente ketaminebehandelingen, die als ‘pure’ farmacotherapie worden aangeboden, lijken grotendeels buiten deze modellen te vallen, al wordt wel geëxperimenteerd met psychotherapeutische inbedding (Vermetten e.a.).

Het is klinisch en wetenschappelijk belangrijk om te onderzoeken welke rol niet-farmacologische factoren spelen (o.a. inrichting van behandelruimte, rol van therapeuten en gebruik van speciale muziek) en hoe de ervaring betekenis kan krijgen binnen de behandelcontext. Het onderzoek naar psychedelica kent ook de nodige uitdagingen, zoals effectieve blinding (bij middelen met duidelijk merkbare effecten) en het gebruik van gestandaardiseerde plantaardige producten (bijvoorbeeld bij ayahuascaonderzoek) en vraagt wellicht ook om nieuwe vormen van beoordeling en registratie door de Food and Drug Administration (FDA) en het European Medicines Agency (EMA).

Eigen ervaring met psychedelica noodzakelijk?

In de literatuur over psychedelica wordt geregeld het belang bepleit van het opdoen van persoonlijke ervaring met psychedelica teneinde patiënten adequaat te kunnen begeleiden (Nielson & Guss 2018). In zijn algemeenheid kunnen we stellen dat psychiaters regelmatig patiënten behandelen met allerlei niet-alledaagse belevingen; met een combinatie van kennis, empathie en communicatieve vaardigheden zijn zij veelal goed in staat bij hen aan te sluiten. Het is de vraag of (persoonlijk betekenisvolle) ervaringen met psychedelica psychiaters zouden helpen om patiënten te ondersteunen in behandelingen met psychedelica, ook gezien de grote diversiteit aan mogelijke effecten van deze middelen.

Desalniettemin wordt het belang van persoonlijke ervaring met veranderde bewustzijnstoestanden benadrukt in protocollen voor studies naar MDMA-ondersteunde psychotherapie bij PTSD en psilocybinebehandelingen bij depressie. Deze veronderstelling is echter nooit systematisch onderzocht. Het blijft een open vraag hoe, en in hoeverre, persoonlijke ervaringen van de behandelaar kunnen bijdragen aan het slagen van de behandeling, de behandelrelatie, maar ook wat de effecten kunnen zijn op de persoonlijke ontwikkeling en het functioneren van de behandelaar. Duidelijk is dat deze discussie, afhankelijk van de uitkomst, consequenties kan hebben voor de opleiding van toekomstige behandelaars.

Conclusie

Het werkveld met gebruik van en het onderzoek naar psychedelica zijn breed en meer interdisciplinair dan welk ander gebied ook in de psychiatrie. Dat levert op verschillende niveaus vernieuwende kennis en inzichten op. Dit themanummer is daar een voorbeeld van. Het komt voort uit twee recente

symposia over interdisciplinair wetenschappelijk onderzoek naar psychedelica, georganiseerd door de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW), Stichting OPEN (Onderzoek naar de Psychedelische Ervaring Nederland) en de Indegeest-werkgroep. Het nummer laat zien dat samenwerking tussen sterk uiteenlopende wetenschapsgebieden nodig is om de rol en werking van psychedelica in de samenleving en in de psychiatrie te begrijpen. Daarom zijn in dit themanummer bijdragen opgenomen uit geschiedkunde, religiewetenschappen, filosofie, neurowetenschap, psychologie, psychofarmacologie, epidemiologie, en vanzelfsprekend de psychiatrie.

Tot slot, voor psychiaters gaat het natuurlijk vooral om vraag hoever we afstaan van toepassing in de dagelijkse praktijk. We willen hier benadrukken dat het gebruik van psychedelica bij de behandeling van patiënten met een psychiatrische stoornis op dit moment – wellicht met uitzondering van ketamine bij de behandeling van therapieresistente depressie – alleen binnen het kader van wetenschappelijk onderzoek kan plaatsvinden. Daarbij dient men ook nog goed na te denken over indicatiestelling voor en prioritering in de toepassing van psychedelica ten opzichte van andere farmacologische en non-farmacologische interventies, en wat dit betekent voor de inrichting van behandelruimten binnen de huidige ggz-infrastructuur.

De ontwikkelingen gaan echter snel en patiënten en naastbetrokkenen zullen erom vragen. We vinden daarom dat de psychiater goed geïnformeerd moet zijn. Wij hopen dat dit themanummer daartoe bijdraagt.

LITERATUUR

- Grof S. LSD Psychotherapy. 3de ed. Sarasota: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies; 2001.
- Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 603-20.
- Leary T, Lithwin GH, Metzner R. Reactions to psilocybin administered in a supportive environment. *J Nerv Ment Dis* 1963; 561-73.
- Lewin L. Phantastica. Rochester: Park Street Press; 1998.
- Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016; 264-355.
- Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as medicines: an emerging new paradigm. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 209-19.
- Nielson EM, Guss J. The influence of therapists' first-hand experience with psychedelics on psychedelic-assisted psychotherapy research and therapist training. *J Psychedelic Stud* 2018; 1-10.
- Osmond H. A Review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann N Y Acad Sci* 1957; 66: 418-34.
- Pollan M. How to change your mind. The new science of psychedelics. 1ste ed. Londen: Penguin UK; 2019.
- Ruck CAP, Bigwood J, Staples D, Ott J, Wasson G. Entheogens. *J Psychoactive Drugs* 1979; 11: 145-6.
- Winkelman MJ. Shamans, priests and witches: a cross-cultural study of magico-religious practitioners. *Rev Relig Res* 1993; 35.
- Zinberg NE. Drug, set, and setting. The basis for controlled intoxicant use. Yale University Press; 1984.