

Vijfentwintig jaar onderzoek naar psychedelica: ayahuasca en psilocybine

MAAIKE VAN KREGTEN | Psychedelica zoals ayahuasca en psilocybine hebben een lange geschiedenis van ritueel gebruik in Latijns-Amerika. In de afgelopen decennia zijn deze middelen in ook Europa bekend geworden, voornamelijk voor recreatief gebruik. Daarnaast lijken de middelen een therapeutische potentie te hebben. Dit komt tot uiting doordat er verschillende mensen op internet verslag doen van zelfmedicatie of professioneel begeleide therapie hiermee. Dos Santos et al. [1] hebben een review geschreven over vijfentwintig jaar onderzoek naar de antidepressieve, anxiolytische en anti-addictieve effecten van ayahuasca, psilocybine en LSD. In dit artikel wordt dit onderzoek samengevat en ligt de focus op de traditionele middelen ayahuasca en psilocybine.

Ayahuasca is een drank die oorspronkelijk door traditionele genezers in het Amazonegebied wordt gebruikt in magisch-religieuze en geneeskundige rituelen. Het bestaat uit een decoct van stukken van de liaan *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) Morton samen met de bladeren van *Psychotria viridis* Ruiz & Pav. De laatste plant is rijk aan N,N-dimethyltryptamine (DMT). *B. caapi* bevat β -carbolinen, zoals harmine, harmaline en tetrahydroharmine die fungeren als MAO-remmer. DMT word namelijk na orale toediening door het lichaamseigen enzym monoamino-oxidase A (MAO-A) afgebroken. Door het MAO-remmende effect van de β -carbolinen kan DMT wel via de bloedsomloop het centrale zenuwstelsel bereiken. Psilocybine en zijn actieve metabooliet psilocine (4-hydroxy-DMT), zijn de primaire psychoactieve bestanddelen van verschillende soorten paddenstoelen die over de hele wereld voorkomen. *Psilocybe mexicana* Heim bijvoorbeeld, speelt een belangrijke rol in religieuze en geneeskundige tradities van de inheemse volken in Mexico.

Eerder onderzoek naar psilocybine, dat plaatsvond vanaf midden jaren vijftig tot midden jaren zeventig van de 20e eeuw, richtte zich op het therapeutische potentieel ervan voor de behandeling van neurose, obsessieve-compulsieve stoornis, drugsverslaving en angst bij terminale zieken. Vanaf eind jaren zestig is er minder onderzoek gedaan, door de opkomst van synthetische middelen en doordat psychedelica in toenemende mate geassocieerd werden met de 'tegencultuur'. Na een onderbreking van bijna twintig jaar is het onderzoek naar hallucinogenen in de jaren negentig weer voortgezet. Het wordt nu echter bemoeilijkt door strengere wetgeving. Recenter onderzoek met gezonde vrijwilligers suggereert dat psilocybine en ayahuasca anxiolytische, antidepressieve en antivervlaving effecten hebben. Bovendien zouden ze een lage toxiciteit hebben en veilig zijn, indien ze toegepast worden in een gecontroleerde omgeving. Ze worden volgens Dos Santos et al. beschouwd als minder toxisch en minder schadelijk dan de meeste legale en illegale medicatie en drugs. »

TABEL 1 | Overzicht klinische studies met psilocybine, LSD en ayahuasca. Naar Dos Santos et al, 2016.

ONDERZOEK	AANTAL PATIËNTEN/ DIAGNOSE	ONDERZOEKSOPZET	MIDDEL (MG/KG)	BELANGRIJKSTE RESULTATEN
Moreno et al (2006)	9, OCS	Dubbel blind, gerandomiseerd, dosis-escalatie	Psilocybine 0.25-0.3	Reductie van YBOCS scores in alle proefpersonen gedurende een of meer sessies. Reductie in VAS scores voor algehele ernst symptomen van OCS.
Grob et al (2011)	12, angst bij levensbedreigende, gevorderde kanker	Dubbel blind, gerandomiseerd, actieve placebo (niacine 250mg)	Psilocybine 0.2	Reductie in STAI trait angstscores na 1 en 3 mnd follow up en in BDI scores na 6 mnd follow up.
Gasser et al (2014)	12, angst bij levensbedreigende ziekte	Dubbel blind, gerandomiseerd, actieve placebo (LSD 20 μ g)	LSD 2.9 x 10 ³	Reductie in STAI state angstscores na 2 mnd follow up
Johnson et al (2014)	15, nicotineverslaving	Open label	Psilocybine 0.29-0.43	Reductie in CO-spiegels in adem en cotininespiegels in urine, frequentie dagelijks roken (TLFB), onthoudings(WAWS) trek (QSU) en verleiding om te roken (SASE) en toegenomen zelfvertrouwen om niet te roken (SASE) gedurende de 6 maanden follow up.
Bogenschutz et al (2015)	10, alcoholverslaving	Open label	Psilocybine 0.3-0.4	Reductie in % dagen van drinken, (TLFB) tijdens follow up momenten (week 5-36). Reductie in gevolgen van drinken (SIP) en verlangen (PACS) en verbeteringen in zelfredzaamheid (AASE), motivatie (SOCRATES 8A) en stemming op verschillende controlemomenten (week 5-36).
Osório et al (2015)	6, Klinische depressie	Open label	Ayahuasca 2.2ml/kg*	Reductie in HAM-D, MADRS en BPRS-AD scores tussen uitgangswaarde en 1, 7 en 21 dagen na inname van het middel.

AASE, Alcohol Abstinence Self-Efficacy Confidence score; BPRS-AD, Anxious-Depression subscale of the Brief Psychiatric Rating Scale; BDI, Beck Depression Inventory; CO, koolstomonoxyde; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression; LSD, lysergic acid diethylamide; MADRS, Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale; MDD, major depressive disorder; OCD, obsessive-compulsive disorder; PACS, Penn Alcohol Craving Scale; POMS, Profile of Mood State; QSU, Questionnaire on Smoking Urges; SASE, Smoking Abstinence Self-Efficacy scale; SIP, Short Inventory

of Problems; SOCRATES 8A, Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; TLFB, Time-line Follow-Back; VAS, Visual Analog Scales; WWS, Wisconsin Smoking Withdrawal Scale; YBOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

* Oraal toegediend als een decoct; alkaloïde inhoud 0.8 mg/ml DMT, 0.21 mg/ml harmine (er is geen harmaline gevonden).



AFBEELDING 1 | ayahuascaretreats.net

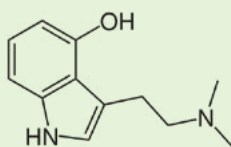
Dos Santos *et al.* deden literatuuronderzoek over de laatste vijftien jaar (1990-2015) naar klinische onderzoeken, die de anxiolytische, antidepressieve en antiverslavende effecten van ayahuasca, psilocybine en LSD onderzochten. De selectiecriteria waren dat het onderzoek ofwel een open-label pilot-studie, dan wel enkelblind of dubbelblind placebogecontroleerd moest zijn, alsmede dat het gepubliceerd moest zijn in een peer reviewed tijdschrift. De proefpersonen moesten een diagnose hebben voor een angst-, depressieve of obsessieve stoornis. Van de 144 gevonden onderzoeken bleven er na screening op deze criteria nog zes onderzoeken over, waarvan er vier zijn gedaan met psilocybine, een met LSD en een met ayahuasca. Bij drie van de onderzoeken [2,3,4] is gedurende enkele weken een vorm van psychologische begeleiding van de proefpersonen toegepast. Het is mogelijk dat dit heeft bijgedragen aan de uitkomst van de onderzoeken, evenals het placebo-effect en een toegenomen beïnvloedbaarheid van de proefpersonen. De resultaten van deze geselecteerde onderzoeken vertonen allen een vermindering van de psychische klachten van de proefpersonen. Bovendien bleek een gunstig effect op tabak- en alcoholverslaving (zie tabel 1)

De gunstige werking van deze middelen bij behandelingsresistente depressie en angst en depressie bij levensbedreigende ziekte lijkt te zijn gebaseerd op een agonistische werking van deze tryptamines op serotonerge (5-HT_{1A}/2A/2C-)receptoren die betrokken zijn bij het verwerken van emoties, regulering van neurotrofe factoren, anti-inflammatoire werking, en modulatie van frontale en mediale hersenenstructuren. Hoewel de 5-HT_{1A}/2C-receptoren de effecten van serotonerge hallucinogenen moduleren, lijkt het belangrijkste werkingsmechanisme de activering van de glutamaatreceptoren in de frontale cortex te zijn. De 5-HT_{2A}- en de metabotrope glutamaat 2/3-receptoren laten een overlappende verdeling in de hersenschors zien en hun wisselwerking speelt een cruciale rol in de neuropsychofarmacologie van klassieke hallucinogenen.

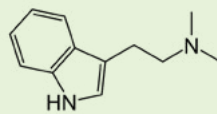
Andere werkingsmechanismen, niet gerelateerd aan serotonerge receptoren, zoals regulering van de homeostase van de celenergie, mitochondriale functies en oxidatieve stress, blijken deze therapeutische effecten ook te beïnvloeden. Postmortem monsters

van depressieve patiënten tonen aan dat de corticale expressie van de serotonerge receptoren is gewijzigd, wat suggereert dat deze receptoren betrokken zijn bij het verwerken van emoties. Dierproeven en klinische studies tonen aan dat 1A-receptor-agonisten anxiolytische en antidepressieve eigenschappen hebben en dat 2A- en 2C-receptor-agonisten angstig en depressief gedrag bij dieren verminderen. De antiverslavende effecten zouden in verband kunnen staan met de activatie van het dopaminerge-systeem. Preklinische onderzoeken tonen aan dat ayahuasca mogelijk indirect de dopaminerge pathways stimuleert, waarschijnlijk door middel van 5-HT_{2A} receptor-activatie of MAO-inhibitie. Door toediening van psilocybine nam de afgifte van dopamine bij proefpersonen toe. In vivo-onderzoek suggereert dat de antiverslavende eigenschappen van harmine en harmaline uit ayahuasca betrokken zijn bij de imidazoline-, glutamaat- en dopamine-pathways. Hersenscans van mensen suggereren dat de antidepressieve werking van psilocybine en ayahuasca in verband zou kunnen staan met veranderingen in hersenactiviteit. Deze veranderingen zijn onder andere zichtbaar in de amygdala en de cortex singularis anterior, die beide betrokken zijn bij emotionele verwerkingsprocessen en het zogenaamde default-netwerk, een groep hersengebieden die in verband zijn gebracht met introspectie. Psilocybine verminderde de reactiviteit van de amygdala, wat gerelateerd is aan een toename van positieve gevoelens. Ayahuasca en psilocybine verminderen de hersenactiviteit in delen van het default-netwerk, zoals de cortex singularis posterior. Regelmatig gebruik van ayahuasca wordt geassocieerd met het dunner worden van de cortex.

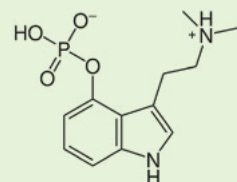
Dos Santos *et al.* stellen: 'Ondanks het kleine aantal onderzoeken, de kleine steekproefomvang (6-15 vrijwilligers), de hoge mate van heterogeniteit tussen de onderzoeken en het ontbreken van placebo- en controlegroepen in drie van de geselecteerde bronnen, (open label, proof of concept-onderzoek), laten de weergegeven resultaten consequent zien dat ayahuasca, psilocybine en LSD anxiolytische, antidepressieve en antiverslavende eigenschappen hebben.' Vervolgens concluderen zij dat de huidige beschikbare medicatie voor genoemde aandoeningen een beperkte werkzaamheid heeft en vaak vervelende bijwerkingen geeft, waardoor de behandeling niet altijd wordt voortgezet. Klassieke »



AFBEELDING 2 | 2-(1H-indol-3-yl)-N,N-dimethylethanamine (DMT)



AFBEELDING 3 | 4-hydroxy-N,N-dimethyltryptamine (Psilocine)



AFBEELDING 4 | O-fosforyl-4-hydroxy-N,N-dimethyltryptamine (Psilocybine)

hallucinogenen zoals ayahuasca en psilocybine kunnen in gecontroleerde omstandigheden veilig worden toegepast. De onderzoeken in dit artikel suggereren dat therapeutisch gebruik van klassieke hallucinogenen bij sommige patiënten, na een enkele dosis, snel werkende en langdurig merkbare positieve effecten hebben, met weinig bijwerkingen.

De belangstelling voor medicinaal gebruik van deze middelen neemt sterk toe; zo worden er nieuwe klinische onderzoeken gedaan naar bijvoorbeeld het gebruik van psilocybine bij de behandeling van alcoholisme, cocaïneverslaving, nicotineverslaving en angst en depressie bij kanker. ■

Meer informatie: www.stichtingopen.nl, www.beckleyfoundation.org, www.maps.org.
REFERENTIES | [1] Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Hallak JEC. 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(3):193-213. [2] Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, Brenneisen R. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 2014;202:513-520. [3] Johnson M, Garcia-Romeu A, Cosimano M, Griffiths R. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* 2014;28:983-992. [4] Bogenschutz M, Forcehimes A, Pommy J, Wilcox C, Barbosa P, Strassman R. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 2015;29:289-299.

Drs. Maaïke van Kregten studeerde Latijns-Amerika studies aan de Universiteit van Utrecht en fytotherapie bij Herba Sanitas. Zij is columnist, docent, therapeut en lid van de redactie van dit tijdschrift. Reacties naar: m.vankregten@yahoo.com. Met dank aan Eric van Kregten voor advies.

Ananassap vervangt contrastvloeistof

KORT BERICHT | De polikliniek radiologie van een ziekenhuis in Bologna meldde eind 2015 veel geld te hebben bespaard door in plaats van de standaard paramagnetische contrastvloeistof voor magnetische resonantie galwegonderzoek (MRCP) een glas ananassap te geven aan de patiënten.

De eerder gebruikte, en als geneesmiddel geregistreerde, vloeistof was veel duurder. Ananassap kent minder bijwerkingen en

is even betrouwbaar. Het bleek overigens dat dit in Nederlandse ziekenhuizen (bijvoorbeeld in Tilburg) ook al wordt toegepast. Het werkingsmechanisme berust op het hoge mangaangehalte van dit sap. De procedure is al in 2007 beschreven door Franse onderzoekers (L Arrivé *et al.* Pineapple juice as a negative oral contrast agent in MRCP. *J. Radiol.* 2007;88:1689-94.) ■

Is aristolochiazuur wel de oorzaak van de Balkan-nefropathie?

KORT BERICHT | Aristolochiazuur is in warenwetproducten verboden na een incident met vermageringskuren in België, dat vaker in dit tijdschrift is besproken. Een argument in de discussie was (en is) dat vervuiling van graan met Aristolochia-soorten, met name *A. clematitis*, de oorzaak zou zijn van de veelbesproken Balkan endemische nefropathie (nierziekte), afgekort BEN. Mantle *et al.* (wetenschappers uit Londen en Roemenië) vragen zich af of dit wel terecht is. De discussie over de oorzaken van BEN loopt al sinds de jaren vijftig. Vanaf de jaren zeventig was er ook de ochratoxine-hypothese die beschimmeld graan als oorzaak aanwees, via een toxine geproduceerd door *Penicillium*-soorten. Toch stellen veel studies de Belgische nefropathie en de BEN op één lijn: beide zouden door aristolochiazuren (AA) veroorzaakt zijn. Mantle *et al.* bekeken kritisch de experimentele en epidemiologische onderbouwing van deze stelling en kwamen tot de conclusie dat dit nog verre van bewezen is.

Er zijn rattenstudies gedaan waarbij de ratten gedurende twee jaar intraperitoneaal geïnjecteerd werden, onder andere met zes keer de humane dosis AA die in België aan de orde was. Meestal leidden dit soort studies tot de ontwikkeling van allerlei tumoren, vooral in het maag-darmgebied, maar zelden tot niertumoren. Wel kunnen

de niertumoren heel goed een uitzaaiing van de maagtumoren zijn. Dit is echter niet gecontroleerd.

Bij BEN is sprake van een langzaam voortschrijdende bilaterale nieratrofie en dat is een heel ander proces. AA blijken een heel korte halfwaardetijd te hebben. Pogingen om een vergelijking te trekken tussen de blootstelling aan AA in de Balkan door graanvervuiling, in China door geneeskruidegebruik en in België door de fatale medicijncocktail laten zien dat er meer aan de hand is. De gevonden DNA-afwijkingen als gevolg van AA leiden niet zonder meer naar nierkanker en kunnen ook door mycotoxinen worden veroorzaakt. Bovendien, als de bron van AA een extract is van zaden of wortels van *A. clematitis* dat oraal wordt toegediend, dan zijn de effecten veel milder dan de injecties met AA oproepen. Mantle *et al.* achten al deze kwesties nog onvoldoende uitgezocht om te stellen dat BEN wordt veroorzaakt door AA. ■

BRON | Mantle P, Herman D, Tatu C. Is Aristolochic Acid Really the Cause of the Balkan Endemic Nephropathy? *J Controv Biomed Res* 2016;2(1):9-20. Zie ook: De Jong MR. Aristolochia opnieuw in het nieuws. *Ned Tijds Fytoh* 2013;26(3):16-8 (waarin een samenvatting van Dhaenens D. Aristolochia: the malignant lie and the benign truth. *J Reg Chin Herb Med* 2013;10:39-41).