

Psilocybine als een middel om divergent denken en positieve leer mechanismen te versterken.

Gepubliceerd: 13-03-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primaire Doelstelling: psilocybine gebruiken als een onderzoeksmiddel om divergent denken te promoten, en relatief doelgericht gedrag versus gewoonte gedrag te faciliteren tijdens en na de drug intoxicatie. En om vast te stellen of psilocybine een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49008

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Psilocybine als een middel om cognitieve flexibiliteit te vergroten.

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

nvt

Aandoening

no health condition is being address in the research, and healthy volunteers who have previous experience with psychedelics will be recruited

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: creativiteit, doelgericht, gewoonte, Psilocybine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Divergent denken zal gemeten worden aan de hand van een foto-begrip test en een test die alternatieve toepassingen van objecten ondervraagt. Uitkomstmaten van deze tests zijn vlotheid, originaliteit, kwantiteit, kwaliteit en flexibiliteit van de antwoorden. Gedragsveranderingen zullen gemeten worden via een instrumentele leertaak met drie stadia. De uitkomstmaten van deze test zijn nauwkeurigheid en reactietijd.

Secundaire uitkomstmaten

Onderliggende receptorgechanismen zullen worden beoordeeld via ketanserin. Functionele connectiviteit zal gemeten worden via fMRI. Neurotransmissie en metabolische activiteit zullen gemeten worden via proton magnetic resonance imaging. De drug kinetica zullen worden vastgesteld via bloedmonsters. Subjectieve ervaring zal worden gemeten door vragenlijsten (de visual analogue scale, five-dimensional altered states of consciousness, profile of mood states, ego-dissolution inventory, en de persisting effects questionnaire). Neuro-endocriene stress signalen zullen worden vastgesteld via cortisol concentraties in speeksel. Als toevoeging wordt ook cognitieve en affectieve empathie gemeten door middel van de multifacted empathy test.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Psychische stoornissen als gevolg van een traumatische gebeurtenis komen veel voor. Ongeveer 50% van de mensen die een traumatische gebeurtenis meemaakt, ontwikkelt een psychische stoornis gedurende het eerste jaar erna. Onder deze stoornissen valt post-traumatische stress stoornis (PTSS), een angststoornis waarbij het functioneren van een individu wordt beperkt door emotionele responsen op herinneringen aan de traumatische gebeurtenis (Shin & Liberzon, 2010). De typische vorm van PTSS is een ernstige aandoening met een hoge mate van psychiatrische en medische comorbiditeit, disfunctie, lijden, drugsmisbruik en suïcide (Breslau, 2001* Perkonig, Kessler, Storz, & Wittchen, 2000).

Echter, ondanks de hoge incidentie en levenslange prevalentie van PTSS, zijn huidige behandelingen zoals cognitieve gedragstherapie of selectieve serotonine heropname remmers gelimiteerd effectief in het behandelen van de stoornis. Bij veel patiënten slaan de behandelingen niet aan (Hamner, Robert, & Frueh, 2004* Mithoefer, Wagner, Mithoefer, Jerome, & Doblin, 2011). Zodoende is de behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe, effectieve behandelingen voor PTSS urgent.

Onder de suggesties voor de effectieve behandeling van PTSS, valt een hypothetische drug die divergent denken kan doen toenemen (Sessa, 2011); een cognitief proces dat gebruikt wordt om zoveel mogelijk innovatieve ideeën te genereren. Drie cognitieve kern netwerken die voornamelijk betrokken zijn in dit proces, zijn het centrale executieve netwerk, het defaultnetwerk (*terugvalnetwerk*) en het associatienetwerk (*opmerkzaamheidsnetwerk*) (Buckner et al., 2008* Jung et al., 2013* Beaty et al., 2016). Deze neurale netwerken bleken aangetast te zijn bij patiënten met PTSS en ook bij patiënten met andere soortgelijke stoornissen, die eveneens gekenmerkt worden door mal-adaptieve, standaard gedragingen of gedachte patronen (Chen et al., 2016* Dutta, McKie, & Deakin, 2014* Lanius, Frewen, Tursich, Jetly, & McKinnon, 2015* Posner et al., 2016). Het suggereert dat deze netwerken ten grondslag liggen aan deze symptomen.

Zodoende is gesteld dat een toename van divergent denken een verandering van gewoonte naar doelgericht gedrag zou kunnen faciliteren, en patiënten in staat kan stellen alternatieve oplossingen te onderzoeken om hun aanhoudende problemen tegen te gaan (Sessa, 2011). Echter, de onderliggende mechanismen die ten grondslag liggen aan versterkt divergent denken zijn onbekend. Een recente studie van ons lab toonde aan dat psychedelica na de inname significant het divergent denken versterkten (Kuypers et al, 2016). Daarnaast hebben functional magnetic resonance imaging (fMRI) scans aangetoond dat de klassieke psychedelische drug, psilocybine, een de-synchronisatie promoot in het default mode netwerk via agonisme van de 5-HT_{2A}-receptor. Dit zou resulteren in een toename van cognitieve flexibiliteit en creatief denken (CarhartHarris et al., 2012* CarhartHarris et al., 2014). Bovendien heeft onderzoek bij knaagdieren aangetoond dat lage doseringen psilocybine de uitdoving van een

geconditioneerde (angst) respons faciliteert (Catlow et al., 2013). Tezamen suggereren deze onderzoeken dat psilocybine divergent denken kan bevorderen. Dit zou kunnen voorzien in de therapeutische mogelijkheid om de verandering van gewoonte gedrag naar doelgericht gedrag te faciliteren. Demonstratie van het principe dat psilocybine cognitieve flexibiliteit faciliteert zou heel relevant zijn voor toekomstige ondersteuning van klinische toepassingen van psilocybine-geassisteerde therapie bij PTSS patiënten. Op die manier kan psilocybine-ondersteunde psychotherapie een veelbelovende optie zijn voor PTSS patiënten, voor wie huidige opties niet effectief zijn.

Doel van het onderzoek

Primaire Doelstelling: psilocybine gebruiken als een onderzoeksmiddel om divergent denken te promoten, en relatief doelgericht gedrag versus gewoonte gedrag te faciliteren tijdens en na de drug intoxicatie. En om vast te stellen of psilocybine een stress-geïnduceerde verandering van doelgericht naar automatisch gedrag tegengaat.

Secundaire Doelstelling(en): te beoordelen of verbetering in divergent denken wordt gemedieerd door activering aan de 5-HT_{2A}-receptor, en het vaststellen van veranderingen in de corticale-subcorticale functionele connectiviteitsnetwerken, als ook de relatie tussen metabolische activiteit en gedragssuitkomsten. Daarnaast zullen subjectieve ervaringen en drug-concentratie niveaus, cortisol, en oxytocine worden vastgesteld in relatie tot de eerder genoemde variabelen.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit twee delen, die beide een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd ontwerp met parallelle groepen zijn. Deel een is een 2 (psilocybine versus placebo) x 2 (Maastricht Acute Stress Test versus controle) ontwerp. Deelnemers ontvangen ofwel een enkele dosis psilocybine (.17 mg / kg) of een placebo en zullen een incidentie van stress-inductie of een manipulatie zonder stressstress ervaren. Deel twee is een 2 (psilocybine & ketanserine versus placebo & ketanserine) x 2 (Maastricht Acute Stress Test versus controle) ontwerp. Deelnemers ontvangen ketanserin (60 mg) en placebo of een dosis ketanserine (60 mg) en placebo.

Voor beide delen, Taak performance, breinactiviteit, subjectieve ervaring, en bloedconcentratie worden herhaald vastgesteld, gedurende een tijdsvenster van 6 uur na de drug inname. Deelnemers zullen daarna gevraagd worden om een week na de drug intoxicatie terug te komen om een geïnduceerde stress manipulatie te ondergaan of een geen stress controle. De performance taak en subjectieve vragenlijsten worden hierbij herhaald. Aangezien de hypothese is gesteld dat psilocybine lange-termijn veranderingen induceert in gedrag, wordt er uitgegaan van een opzet met gepaarde deelnemers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van behandelingen (zie doelstelling van de studie en onderzoek design), de Maastricht Acute Stress Test, en het verzamelen van een bloedmonsters elke testdag om de psilocybine, cortisol en oxytocine concentraties in het bloed te bepalen.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen ons lab vier keer bezoeken. Het eerste bezoek zal een volledige medische screening omvatten door een erkend arts om hun veiligheid te verzekeren, waarbij een bloedmonster, een overzicht van de medische geschiedenis en een elektrocardiogram wordt gemaakt. Het tweede bezoek zal bestaan uit deelname aan de onderzoekbehandeling (psilocybine of placebo Als ze deel 1 zijn; of psilocybine & ketanserin of placebo & ketanserin Als ze deel 2 zijn), de afname van speeksel- en bloedmonsters, het maken van computer taken binnen en buiten de MRI scanner (tijd in de scanner is 60 minuten), en het invullen van vragenlijsten. Deelnemers zullen een week later terugkomen voor een follow up meting waarin ze een stress of controle manipulatie ondergaan en een herhaling van de computertaken en vragenlijsten afronden. In het geval dat een deelnemer klachten ondervindt, zal de medische supervisor gecontacteerd worden. Het totale ongemak dat door de vrijwilligers ervaren wordt, zal minimaal zijn wanneer alle voorzorgsmaatregelen in acht genomen worden.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 40
Maastricht 6229ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 40
Maastricht 6229ER
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een potentiële deelnemer aan de volgende criteria voldoen:

- * Eerdere ervaring met een psychedelische drug, maar niet in de afgelopen 3 maanden.
- * Leeftijd tussen de 18 en 40 jaar
- * Vrij van psychofarmaca
- * Een goede fysieke gezondheid, bepaald door een medisch onderzoek en laboratoriumanalyse
- * Ontbreken van belangrijke medische, endocriene en neurologische aandoeningen
- * Normaal gewicht, body mass index (gewicht / lengte²) tussen de 18 en 28 kg / m²
- * Goede kennis van de Engelse taal, gedefinieerd als het hebben van tenminste 5 jaar Engels taalonderwijs (op de middelbare school of andere vormen van onderwijs)
- * Toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële deelnemer die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan deze studie:

- * Geschiedenis van drugsverslaving (bepaald door de medische vragenlijst, drugs vragenlijst en medisch onderzoek)
- * Eerdere ervaring met ernstige bijwerkingen van psychedelische drugs (angst of paniekaanvallen)
- * Zwangerschap of borstvoeding

- * Hypertensie (diastolisch > 90; systolisch > 140)
- * Huidige of een voorgeschiedenis van een psychiatrische stoornis (bepaald door de medische vragenlijst en medisch onderzoek)
- * Leverdysfunctie
- * Geschiedenis van cardiale dysfuncties (aritmie, ischemische hartziekte, ...)
- * Voor vrouwen: Afwezigheid van gebruik van een betrouwbare anticonceptie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-07-2017
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ketanserin
Generieke naam:	Ketanserin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Psilocybine
Generieke naam:	Psilocybine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2016-005109-38-NL

NL60352.068.17