

The Exploration of Naturalistically used Ayahuasca and 5-MeO-DMT

Citation for published version (APA):

Uthaug, M. V. (2020). *The Exploration of Naturalistically used Ayahuasca and 5-MeO-DMT: An assessment of their respective Sub-acute and Long-Term effects on Mental Health Related Variables*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Boekenplan. <https://doi.org/10.26481/dis.20200624mu>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200624mu](https://doi.org/10.26481/dis.20200624mu)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Chapter 1 sketches the need for a novel treatment option for mood-related disorders. It was highlighted that efforts to find such a treatment option have been made through research on both ketamine as well as the psychedelic substance psilocybin. Moreover, previous research highlights that other psychedelics such as ayahuasca and 5-methoxy-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) are worthy of further investigation. However, as the legal status of psychedelic substances worldwide makes it rather difficult to conduct (clinical) research, several naturalistic observational studies were designed for this doctoral dissertation to further investigate the effects of both ayahuasca and 5-MeO-DMT on mental health-related variables. The studies described in **Chapter 2-3** investigated the pharmacological and non-pharmacological impact of ayahuasca ingested in a naturalistic, (neo)shamanic setting. The studies in the following **Chapters 4-6** investigated the effects of 5-MeO-DMT on psychological and biomedical processes in humans.

Specifically, the within-subject study in **Chapter 2** examined the post-acute and longer-term effects of ayahuasca in users in Colombia and the Netherlands (N=57). It was hypothesized that ayahuasca would evoke betterment in mental health related symptoms, and that changes would correlate with the degree of ego dissolution evoked by the psychedelic experience. Assessments were made before, the day after, and 4-weeks after the ayahuasca ceremony and included a test-battery designed to assess symptoms of affect, well-being, mindfulness related capacities and creativity. Relative to baseline, there was a significant reduction in self-reported levels of depression and stress that persisted for 4-weeks. Additionally, convergent thinking improved post-ayahuasca up until 4-weeks follow-up. Satisfaction with life and several mindfulness related capacities improved the day after the ceremony but failed to reach significance 4 weeks after. Moreover, changes in affect, satisfaction with life, and mindfulness were correlated with the level of ego dissolution experienced during ayahuasca, and unrelated to previous experience with ayahuasca. Thus, it was concluded that ayahuasca produces sub-acute and long-term improvements in affect and cognitive thinking style in non-pathological users.

The placebo-controlled, within-subject study in **Chapter 3** explored whether the post-session effects on mental health related variables (affect, cognition and empathy) were pharmacologically produced by ayahuasca (matter), or due to set (mind). Assessments were made pre and post-ayahuasca ingestion in participants of ayahuasca retreats of naturalistic, neo-

shamanic origin hosted in The Netherlands, Spain and Germany. Assessments involved the distribution of a test-battery including standardized measures of affect and cognition as well as an objective task of empathy. Participants were randomized into two treatment groups that ingested capsules containing ayahuasca (N=14) or placebo (N=16). It was predicted that that 'set' and 'setting' would impact both groups, while the pharmacological effects of ayahuasca would be most prominent in the group that received ayahuasca. Results suggest that participants overall reported low ratings of the experience of ego dissolution and altered states of consciousness in retrospect of the session. Moreover, relative to baseline, a repeated measure analysis revealed that betterment of depression, stress, and anxiety symptoms were related to non-pharmacological factors of the ceremony, while an increase in implicit arousal to negative stimuli (emotional empathy) was pharmacologically related to ayahuasca. It was concluded that subjective improvements in affect (depression, anxiety and stress) of participants of naturalistic ayahuasca ceremonies can be driven by non-pharmacological factors such as expectations and intentions (mind-set). Furthermore, improvement in implicit arousal to negative stimuli (empathy) was related to the pharmacological treatment with ayahuasca (matter).

The within-subject study in **Chapter 4** sought to investigate the sub-acute and long-term effects of the inhalation of vapor from dried toad secretion containing 5-MeO-DMT. Assessments were made before, after the session, and 4 weeks later in users (N=42) at various European locations (Spain, The Netherlands and Czech Republic) through the distribution of a questionnaire designed to assess symptoms of affect, mindfulness and cognition. It was expected that symptoms of affect, such as depression, anxiety, stress and somatization reported by participants at baseline would be ameliorated by use of the vapor from dried toad secretion containing 5-MeO-DMT through means of inhalation, and that measures of, cognition, such as creative thinking and mindfulness related capacities, would improve. It was expected that such changes would persist over time and would still be measurable at 4 weeks after intake. Relative to baseline, ratings of satisfaction with life and convergent thinking significantly increased right after intake and were maintained at follow-up 4 weeks later. Ratings of mindfulness also increased over time and reached statistical significance at 4 weeks. Ratings of depression, anxiety and stress decreased after the session, and reached significance at 4 weeks. Participants that experienced high levels of ego dissolution or oceanic boundlessness during the session displayed higher ratings of satisfaction with life and lower ratings of depression and stress. All in all, this study suggests that a single inhalation of vapor from toad secretion containing 5-MeO-DMT produces, rapid and persistent improvements in satisfaction with life, mindfulness

and psychopathological symptoms, and that these changes are associated to the strength of the psychedelic experience.

The within-subject study in **Chapter 5** assessed the effects of synthetic 5-MeO-DMT inhalation on salivary biomarkers, as well as mental health related variables such as affect and mindfulness. Eleven participants were assessed using a test-battery before, immediately post-session, and 7 days following a session where they inhaled vapor of synthetic 5-MeO-DMT at location in Prague, The Czech Republic. Additionally, salivary samples were collected before and within 2 hours of their session. It was predicted that symptoms of depression, anxiety, and stress would decrease, and ratings of satisfaction with life would increase, from before to after inhalation of vaporized synthetic 5-MeO-DMT. It was found that inhalation of synthetic 5-MeO-DMT vapor significantly increased cortisol levels and decreased IL-6 concentrations in saliva immediately post-session. These changes were not correlated to ratings of mental health or the psychedelic experience. Relative to baseline, ratings of non-judgement significantly increased, and ratings of depression decreased immediately post-session and at follow-up. Ratings of anxiety and stress decreased from baseline to 7-day follow-up. Participant ratings of the psychedelic experience correlated negatively with ratings of affect and positively with ratings of non-judgement. Taken together, it was concluded that inhalation of vaporized synthetic 5-MeO-DMT produced significant changes in inflammatory markers, improved affect, and non-judgement in volunteers.

The within-subject study described in **chapter 6** aimed to assess whether intramuscular injection (IM) and vaporization of 5-MeO-DMT induced different reactivation rates (flashback), changes in satisfaction with life, as well as ratings of the experience with ego dissolution and the mystical experience. An assessment was made using an online-survey designed to explore the effects of 5-MeO-DMT in retrospect of the 5-MeO-DMT experience of 27 individuals ($M_{age}=32$. $SD=1.40$; males=18; North America=19) who had either vaporized (N=13) or intramuscularly injected (N=14) 5-MeO-DMT. There was no significant difference between either group regarding demographics or subjective measures. Of the 14 participants in the IM group, 3 (21%) reported reactivations; in contrast, of the 13 participants in the vaporization group, 9 (69%) reported reactivations. Redosing (more than 1 dose) occurred more frequently in the vaporization group (N=8) (1-6 times with 3-35mg of 5-MeO-DMT), relative to the IM group (N=2) (1-5 times with 5-10 mg of 5-MeO-DMT). All participants in the IM group experienced release of physical tension, compared to 8 participants in the vaporization group. Participants in the IM group reported longer time of onset of acute effects (between 1-3

[N=6] and 4-6 minutes [N=6]), relative to the vaporization group where the majority (N=11) reported a rapid onset of 1-50 seconds. It was concluded that compared to vaporization, the IM route of administering 5-MeO-DMT is associated with lower and less doses, lower frequencies of reporting reactivation, a higher frequency of physical tension release, and longer onset of acute effects.

Finally, in **Chapter 7** the key findings of all the studies are discussed in a broader perspective, and implications as well as recommendations for future research is provided. The studies presented in this dissertation give direction to future placebo-controlled research with ayahuasca and 5-MeO-DMT and endorses studies into their potential as a novel treatment method of mood-related disorders.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 schetst de noodzaak van een nieuwe behandelingsmogelijkheid voor stemmingsgerelateerde aandoeningen. Momenteel wordt veel onderzoek verricht naar de dissociatieve stof ketamine en de psychedelische stof psilocybine voor de behandeling van depressie. Een beperkt aantal studies suggereert dat andere psychedelica zoals ayahuasca en 5-methoxy-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) ook interessant kunnen zijn voor therapeutische toepassing. Echter, omdat de wettelijke status van psychedelische stoffen wereldwijd het vrij moeilijk maakt om gecontroleerd (klinisch) onderzoek te doen met deze stoffen, werd in dit proefschrift uitgeweken naar naturalistische observatiestudies om de effecten van zowel ayahuasca als 5-MeO-DMT op mentale gezondheidsgerelateerde variabelen nader te onderzoeken. De studies die worden beschreven in **hoofdstuk 2-3** onderzochten de farmacologische en niet-farmacologische invloed van ayahuasca gebruik in een naturalistische, (neo)sjamanistische setting op psychologisch welbevinden en welzijn. De studies die worden beschreven in **hoofdstukken 4-6** onderzochten de effecten van 5-MeO-DMT op psychologisch welbevinden en welzijn bij de mens.

In **hoofdstuk 2** werd gekeken naar de post-acute en lange termijn effecten van ayahuasca bij gebruikers in Colombia en Nederland (N=57). De hypothese was dat ayahuasca een vermindering van mentale gezondheidsklachten zou veroorzaken, en dat deze veranderingen zouden correleren met de mate van 'ego-dissolutie' die de psychedelische ervaring oproept. De metingen vonden plaats voor, de dag na en 4 weken na de ayahuasca-ceremonie en bevatte een testbatterij die ontworpen was om affect, welzijn, mindfulness-gerelateerde capaciteiten en creativiteit te beoordelen. Ten opzichte van baseline was er een significante vermindering van zelf gerapporteerde symptomen van depressie en stress die 4 weken lang aanhield. Bovendien verbeterde het convergente denken tot aan 4 weken na ayahuasca gebruik. Tevredenheid met het leven en verschillende mindfulness gerelateerde capaciteiten verbeterden de dag na de ceremonie. Bovendien waren veranderingen in affect, tevredenheid met het leven en mindfulness gecorreleerd met de mate van 'ego-dissolutie' die werd ervaren tijdens de ayahuasca ceremonie. Er werd geconcludeerd dat ayahuasca subacute en lange termijn verbeteringen in affect en cognitieve denkstijl oplevert bij niet-pathologische gebruikers.

De placebo-gecontroleerde, naturalistische studie in **hoofdstuk 3** onderzocht of de post-ayahuasca effecten op gezondheidsgerelateerde variabelen (affect, cognitie en empathie)

farmacologisch worden veroorzaakt door ayahuasca, of te wijten zijn aan verwachtingen bij de deelnemers aan ayahuasca ceremonies. Metingen vonden plaats voor en na het innemen van ayahuasca bij deelnemers aan naturalistische, neo-shamanistische ayahuasca ceremonies in Nederland, Spanje en Duitsland. De metingen bestonden uit subjectieve metingen van welbevinden en een objectieve meting van van empathie. De deelnemers werden gerandomiseerd over twee behandelingsgroepen die capsules met ayahuasca (N=14) of placebo (N=16) innamen. Er werd voorspeld dat 'set' en 'setting' beide groepen zou beïnvloeden, terwijl de farmacologische effecten van ayahuasca het meest prominent aanwezig zouden zijn in de groep die ayahuasca kreeg. De resultaten suggereerden een milde toename in 'ego-dissolutie' in beide groepen. Bovendien bleek dat ten opzichte van baseline dat verbetering van depressie, stress en angstsymptomen vooral gerelateerd waren aan niet-farmacologische factoren van de ceremonie, terwijl een toename in impliciete reacties op negatieve prikkels (emotionele empathie) enkel gerelateerd was aan het gebruik van ayahuasca. Geconcludeerd werd dat subjectieve verbeteringen in affect (depressie, angst en stress) van deelnemers aan ayahuasca ceremonies kunnen worden gedreven door niet-farmacologische factoren zoals verwachtingen en intenties. Verder was de verbetering in emotionele empathie gerelateerd aan de farmacologische behandeling met ayahuasca.

In het onderzoek in **hoofdstuk 4** werd getracht de subacute en lange termijn effecten van inhalatie van damp van gedroogd paddengif dat 5-MeO-DMT bevat, te onderzoeken. Voor, direct na de inhalatie en 4 weken later werden bij gebruikers (N=42) in verschillende Europese locaties (Spanje, Nederland en Tsjechië) metingen verricht door middel van een vragenlijst om affect, mindfulness en cognitie te beoordelen. De verwachting was dat de symptomen van depressie, angst, stress en somatisatie die door de deelnemers tijdens baseline werden gerapporteerd, zouden afnemen na inhalatie van het gedroogde paddengif en dat creatief denken en mindfulness-gerelateerde capaciteiten, zouden verbeteren. De verwachting was dat dergelijke veranderingen zouden aanhouden en 4 weken na inname nog steeds meetbaar zouden zijn. Ten opzichte van baseline nam de tevredenheid met het leven en het convergente denken direct na de inname en 4 weken later toe. Subjectieve beoordelingen van mindfulness namen ook toe en bereikten een statistische significantie na 4 weken. Symptomen van depressie, angst en stress daalden na de sessie en bereikten significantie na 4 weken. Deelnemers die een sterke mate van 'ego-dissolutie' ervoeren tijdens de sessie vertoonden een grotere toename in tevredenheid met het leven en een grotere afname van depressie en stress. Al met al suggereert deze studie dat paddengif met 5-MeO-DMT een snelle en aanhoudende verbetering veroorzaakt

in psychologisch welbevinden en welzijn en dat deze veranderingen samenhangen met de intensiteit van de psychedelische ervaring.

In de naturalistische studie in **hoofdstuk 5** werden de effecten van synthetische 5-MeO-DMT inhalatie op biomarkers van het immunosysteem beoordeeld, evenals de invloed op gezondheidsgerelateerde variabelen zoals affect en mindfulness. Elf deelnemers werden beoordeeld met behulp van een testbatterij voor, direct na de sessie en 7 dagen later, waarbij ze damp van synthetische 5-MeO-DMT inhaleerden op een locatie in Praag, Tsjechië. Daarnaast werden er vooraf en binnen 2 uur na de sessie speekselmonsters verzameld. Er werd voorspeld dat de symptomen van depressie, angst en stress zouden afnemen en dat de tevredenheid over het leven zou toenemen, na het inhaleren synthetische 5-MeO-DMT. Uit de resultaten bleek dat inhalatie van synthetische 5-MeO-DMT damp de cortisolspiegels significant verhoogde en dat de IL-6 concentraties in het speeksel onmiddellijk na de sessie afnamen. Deze veranderingen waren niet gecorreleerd met veranderingen in geestelijke gezondheid of de psychedelische ervaring. Ten opzichte van baseline, steeg mindfulness van de deelnemers en verminderden de symptomen van depressie direct na de sessie en na 7 dagen. Symptomen van angst en stress daalden significant na 7 dagen. De intensiteit van de psychedelische ervaring correleerde negatief met de verandering in affect en positief met beoordelingen van mindfulness. Er werd geconcludeerd dat inhalatie van synthetische 5-MeO-DMT damp significante veranderingen in biomarkers van ontstekingsprocessen veroorzaakte, en een verbetering van affect and mindfulness.

De survey studie beschreven in **hoofdstuk 6** had tot doel te beoordelen of intramusculaire injectie (IM) en inhalatie van 5-MeO-DMT damp tot verschillende 'reactivatie' frequenties (flashback) zou leiden, en tot verschillen in tevredenheid met het leven, ego-dissolutie en mystieke ervaringen. Middels een online-enquête werden de effecten van 5-MeO-DMT onderzocht bij 27 personen die 5-MeO-DMT gebruikten via inhalatie (N = 13) of via een intramusculaire injectie (N = 14). Er was geen significant verschil tussen beide groepen wat betreft demografie of subjectieve metingen van welbevinden. Van de 14 deelnemers in de intramusculaire groep meldden 3 (21%) personen reactiveringen. Van de 13 deelnemers in de verdampingsgroep daarentegen meldden 9 (69%) personen reactiveringen. Herdosering (meer dan 1 dosis) kwam vaker voor in de verdampingsgroep (N=8) (1-6 keer met 3-35mg van 5-MeO-DMT), ten opzichte van de intramusculaire groep (N=2) (1-5 keer met 5-10 mg van 5-MeO-DMT). Alle deelnemers in de intramusculaire groep rapporteerden vrijkomen van fysieke spanning, vergeleken met 8 deelnemers in de verdampingsgroep. Deelnemers in de

intramusculaire groep rapporteerden een latere start van acute effecten (tussen 1-3 [N=6] en 4-6 minuten [N=6]), ten opzichte van de verdampingsgroep waar de meerderheid (N=11) een snelle start van 1-50 seconden meldde. Geconcludeerd werd dat in vergelijking met inhalatie, de intramusculaire route voor het toedienen van 5-MeO-DMT geassocieerd is met een lagere dosering, minder toedieningen, minder reactivaties, meer (vrijgave van) fysieke spanning en een later begin van acute effecten.

Tot slot worden in **hoofdstuk 7** de belangrijkste bevindingen van alle studies in een breder perspectief besproken en worden de implicaties en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gegeven. De studies die in dit proefschrift worden gepresenteerd geven richting aan toekomstig placebo gecontroleerd onderzoek met ayahuasca en 5-MeO-DMT en ondersteunen studies naar hun potentieel als een nieuwe behandelingsmethode voor stemmingsgerelateerde aandoeningen.

Resumen

El **capítulo 1** esboza la necesidad de nuevas opciones de tratamiento para trastornos relacionados con el estado de ánimo y salud mental. Se destacó que esfuerzos para encontrar dichas opciones de tratamiento se han realizado a través de investigaciones con ketamina, así como con la sustancia psicodélica psilocibina. Además, investigaciones previas destacan que otros psicodélicos como la ayahuasca y la 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) son dignos de investigación más a fondo. Sin embargo, dado que el estado legal de las sustancias psicodélicas en todo el mundo dificulta la realización de investigaciones (clínicas), para esta tesis doctoral se diseñaron varios estudios de observación naturalística para investigar más a fondo los efectos de la ayahuasca y la 5-MeO-DMT en variables relacionadas con la salud mental. Los estudios aquí descritos en los **Capítulos 2-3** investigaron los impactos farmacológicos y no-farmacológicos de la ayahuasca ingerida en un contexto neo (chamánico) de manera naturalística. Los siguientes estudios en los **Capítulos 4-6** investigaron los efectos de la 5-MeO-DMT en procesos psicológicos y biomédicos en humanos.

Específicamente, el estudio de análisis intra-individual en **el capítulo 2** examinó los cambios post-agudos y efectos a largo plazo en personas que utilizan la ayahuasca en Colombia y en los Países Bajos (N=57). Se planteó la hipótesis de que la ayahuasca evocaría mejora en síntomas relacionados con salud mental, y que los cambios se correlacionarían con el grado de disolución del ego producido por la experiencia psicodélica. Las evaluaciones fueron realizadas antes, el día después y 4 semanas después de la ceremonia de ayahuasca e incluyeron una batería de pruebas diseñada para evaluar síntomas de afecto, bienestar, capacidades relacionadas con la atención plena y la creatividad. Relativo a la línea de base hubo una reducción significativa en los niveles auto-reportados de depresión y estrés que persistieron por 4 semanas. Además, el pensamiento convergente mejoró después de la ayahuasca y se mantuvo hasta las 4 semanas de seguimiento. La satisfacción con la vida y varias capacidades relacionadas con la atención plena mejoraron el día después de la ceremonia, pero no alcanzaron importancia 4 semanas después. Así mismo, los cambios en el afecto, la satisfacción con la vida y la atención plena se correlacionaron con el nivel de disolución del ego experimentado durante la ayahuasca, y esto

no se relaciono a la experiencia previa con la ayahuasca. Con esto, se concluyó que la ayahuasca produce mejoras sub-agudas y a largo plazo en el estilo de pensamiento afectivo y cognitivo en usuarios no-patológicos.

El estudio controlado con placebo y con análisis intra-individual en el **Capítulo 3** exploró si los efectos sobre las variables relacionadas con salud mental (afecto, cognición y empatía) posteriores a la sesión fueron producidos farmacológicamente por la ayahuasca (materia), o si fue debido al estado de ánimo (mente). Las evaluaciones fueron realizadas antes y después de la ingesta de ayahuasca en participantes de retiros neo-chamánicos que se realizaron en Los Países Bajos, España y Alemania de manera naturalística. Las evaluaciones consistieron en la distribución de una batería de pruebas que incluye medidas estandarizadas de afecto y cognición, así como como tarea objetiva de empatía. Los participantes fueron asignados de manera aleatoria a dos grupos de tratamientos que ingirieron cápsulas que contenían ayahuasca (N=14) o placebo (N=16). Se predijo que ese “set” and “setting” (que se refiere al estado mental de la persona (set) y al entorno físico (setting) afectarían a ambos grupos, mientras que los efectos farmacológicos de la ayahuasca serían más prominentes en el grupo que recibió la ayahuasca. Los resultados sugieren que los participantes en general reportaron bajas calificaciones de la experiencia de disolución del ego y estados alterados de conciencia en retrospectiva de la sesión. Además, relativo al inicio, un análisis de medidas repetidas reveló que el mejoramiento de los síntomas de depresión, estrés y ansiedad estaban relacionados con factores no farmacológicos de la ceremonia, mientras que un aumento en la excitación implícita a estímulos negativos (empatía emocional) estaba farmacológicamente relacionado a la ayahuasca. Se concluyó que las mejoras subjetivas en el afecto (depresión, ansiedad y estrés) de los participantes de ceremonias naturalísticas de ayahuasca pueden ser impulsados por factores no-farmacológicos como las expectativas y las intenciones (mentalidad). Además, la mejora en la excitación implícita a los estímulos negativos (empatía) se relacionó con el tratamiento farmacológico con ayahuasca (materia).

El estudio de análisis intra-individual en el **Capítulo 4** buscó investigar los efectos sub-agudos y a largo plazo de la inhalación de vapor de las secreciones de sapo secas que contienen 5-MeO-DMT. Las evaluaciones se realizaron antes, después de la sesión y 4 semanas después en usuarios (N=42) en varios lugares de Europa (España, Países Bajos y Republica Checa) mediante la distribución de un cuestionario diseñado para evaluar los síntomas de afecto, atención plena y cognición. Se esperaba que los síntomas de afecto, como la depresión, ansiedad, estrés y somatización reportada por los participantes al inicio del estudio serían

ameliorados por el uso (inhalación) del vapor de la secreción de sapo que contiene 5-MeO-DMT, y que las medidas de cognición, como pensamiento creativo y capacidades relacionadas con la atención plena mejorarían. Se esperaba que dichos cambios persistirían hasta 4 semanas después de la ingesta. Relativo a la línea de base, las calificaciones de satisfacción con la vida y el pensamiento convergente aumentaron significativamente después de la ingesta y se mantuvieron en el seguimiento 4 semanas más tarde. Las calificaciones de atención plena también aumentaron con el tiempo y alcanzaron significación estadística a las 4 semanas. Las calificaciones de depresión, ansiedad y estrés disminuyeron después de la sesión y alcanzaron significación a las 4 semanas. Los participantes que experimentaron altos niveles de disolución del ego o de ilimitación oceánica durante la sesión mostraron calificaciones más altas de satisfacción con la vida y calificaciones más bajas de depresión y estrés. En general, este estudio sugiere que una sola inhalación de la secreción de sapo que contiene 5-MeO-DMT produce mejoras rápidas y persistentes en la satisfacción de vida, la atención plena y los síntomas psicopatológicos, y que estos cambios están asociados con la intensidad de la experiencia psicodélica.

El estudio de análisis intra-individual en el **Capítulo 5** evaluó los efectos de la inhalación de 5-MeO-DMT sintético en biomarcadores salivales, así como en variables relacionadas con la salud mental como el afecto y la atención plena. Once participantes fueron evaluados utilizando una batería de pruebas antes, inmediatamente después y 7 días después de la sesión donde inhalaron el vapor de 5-MeO-DMT sintético en ubicaciones en Praga, República Checa. Además, se recogieron muestras salivales antes y dentro de las 2 horas después de la sesión. Se predijo que los síntomas de depresión, ansiedad y estrés disminuirían, y las calificaciones de satisfacción con la vida aumentarían, desde antes hasta después de la inhalación de 5-MeO-DMT sintético vaporizado. Se encontró que la inhalación de vapor de 5-MeO-DMT sintético aumentó los niveles de cortisol y disminuyó las concentraciones de IL-6 en la saliva inmediatamente después de la sesión. Estos cambios no estuvieron correlacionados a calificaciones de salud mental o de la experiencia psicodélica. Relativo al inicio del estudio, calificaciones de no-juzgar aumentaron significativamente. Las calificaciones de depresión disminuyeron inmediatamente después de la sesión y se mantuvieron en el seguimiento. Las calificaciones de ansiedad y estrés disminuyeron del inicio hasta el seguimiento 7 días después. Las calificaciones de los participantes sobre la experiencia psicodélica se correlacionaron negativamente con las calificaciones de afecto y positivamente con las calificaciones de no juzgar. Tomando todo esto en conjunto, se concluyó que la inhalación de 5-MeO-DMT sintético

vaporizado produjo cambios significativos en marcadores inflamatorios, mejora de afecto y actitud de no-juzgar en los voluntarios.

El estudio de análisis intra-individual descrito en el **Capítulo 6** tuvo como objetivo evaluar si la inyección intramuscular (IM) y la vaporización de 5-MeO-DMT inducen diferentes tasas de reactivación (flashback), cambios en la satisfacción con la vida, así como calificaciones de la experiencia de disolución del ego y la experiencia mística. Se realizó una evaluación utilizando una encuesta en línea que fue diseñada para explorar los efectos en retrospectiva de la experiencia con 5-MeO-DMT en 27 individuos ($M_{\text{edad}}=32$. $DS=1.40$; hombres=18; América del Norte=19) que habían vaporizado (N=13) o utilizado 5-MeO-DMT a través de inyección IM (N=14). No hubo diferencias demográficas significativas entre los grupos o las medidas subjetivas. De los 14 participantes en el grupo IM, 3 (21%) reportaron reactivaciones; en contraste, de los 13 participantes en el grupo de vaporización, 9 (69%) reportaron reactivaciones. La repetición de dosis (más de una dosis) se produjo con mayor frecuencia en el grupo de vaporización (N=8) (1-6 veces con 3-35mg de 5-MeO-DMT), en relación con el grupo IM (N=2) (1-5 veces con 5-10 mg de 5-MeO-DMT). Todos los participantes en el grupo IM experimentaron liberación de tensión física, en comparación con 8 participantes en el grupo de vaporización. Los participantes en el grupo IM reportaron un mayor tiempo para la aparición de los efectos agudos (entre 1-3 [N=6] y 4-6 minutos [N=6]), en relación con el grupo de vaporización donde la mayoría (N=11) reportó un inicio rápido de 1-50 segundos. Se concluyó que, comparado con la vaporización, la ruta de administración con inyección IM de 5-MeO-DMT está asociada a menos dosis, dosis más bajas, menor frecuencia de experiencias de reactivación, mayor frecuencia de liberación de tensión física y un inicio más demorado de los efectos agudos.

Finalmente, en el **Capítulo 7**, se discuten hallazgos clave de todos los estudios desde una perspectiva más amplia, y se brindan implicaciones y recomendaciones para futuras investigaciones. Los estudios presentados en esta disertación dan dirección a futuras investigaciones de ayahuasca y 5-MeO-DMT controladas con placebo y respaldan los estudios sobre su potencial como un nuevo método para el tratamiento de trastornos relacionados con el estado de ánimo y la salud mental.

Souhrn

Kapitola 1 nastiňuje potřebu najít nový druh léčby poruch souvisejících s náladou. Bylo zdůrazněno, že snahy o nalezení takovéto léčby byly realizovány prostřednictvím výzkumu jak ketaminu, tak psychedelické látky psilocybinu. Předchozí výzkum navíc naznačuje, že další psychedelika, jako jsou ayahuasca a 5-methoxy-dimethyltryptamin (5-MeO-DMT), jsou hodny dalšího výzkumu. Nicméně právní status psychedelických látek na celém světě ztěžuje provádění (klinického) výzkumu, a proto bylo pro tuto doktorskou disertační práci navrženo několik naturalistických observačních studií tak, aby bylo možné dále zkoumat účinky jak ayahuascy, tak 5-MeO-DMT na duševní zdraví. Studie popsané v **kapitole 2-3** zkoumaly farmakologický a nefarmakologický dopad ayahuascy požití v naturalistickém (neo)šamanském prostředí. Studie v následujících **kapitolách 4-6** zkoumaly účinky 5-MeO-DMT na psychologické a biomedicínské procesy u lidí.

Konkrétně pak studie v rámci **kapitoly 2** zkoumala post-akutní a dlouhodobé účinky ayahuascy na uživatele v Kolumbii a Nizozemsku (N = 57). Předpokládalo se, že ayahuasca vyvolá zlepšení příznaků souvisejících s duševním zdravím a že změny budou korelovat se stupněm rozpuštění ega vyvolaného psychedelickou zkušeností. Hodnocení bylo provedeno před, den po a 4 týdny po obřadu a zahrnovalo testovací baterii navrženou k posouzení faktorů jako afekt (příznaky související s depresí, úzkostí a stresem), duševní pohoda, schopnost všímavosti (mindfulness) a kreativita. Ve srovnání s výchozím stavem došlo k významnému snížení úrovně deprese a stresu, které přetrvávalo 4 týdny. Navíc se zlepšilo také konvergentní myšlení až na dobu 4 týdnů po obřadu. Spokojenost se životem a schopnost všímavosti se zlepšily den po obřadu, ale zlepšení nepřetrvalo v dalších 4 následujících týdnech. Změny v oblasti afektu, spokojenosti se životem a všímavosti korelovaly s úrovní rozpuštění ega, k němuž došlo během obřadu s ayahuascou, a nesouvisely s předchozími zkušenostmi s ayahuascou. Dospělo se tedy

k závěru, že ayahuasca způsobuje u nepatologických uživatelů subakutní a dlouhodobé zlepšení afektu a kognitivního myšlení.

V placebem kontrolované studii v rámci **kapitoly 3** se zkoumalo, zda účinky na duševní zdraví (afekt, poznání a empatii) po ukončení obřadu byly farmakologicky vyvolány ayahuascou (hmota) nebo byly vyvolány prostředím (mysl). Zhodnocení byla provedena před a po požití ayahuascy u účastníků naturalistických rituálů neo-šamanského původu, které se odehrávaly v Nizozemsku, Španělsku a Německu. Hodnocení zahrnovalo distribuci testovací baterie včetně standardizovaného měření afektu, kognice, a také objektivní měření empatie. Účastníci byli náhodně rozdělení do dvou léčebných skupin, které požívaly buď kapsle obsahující ayahuascu (N = 14) nebo placebo (N = 16). Předpokládalo se, že prostředí bude mít dopad na obě skupiny, zatímco farmakologické účinky ayahuascy by byly nejvýznamnější ve skupině, která požila ayahuascu. Výsledky naznačují, že retrospektivně účastníci celkově uváděli nízkou úroveň zkušenosti s rozpuštěním ega a změněných stavů vědomí. Navíc, ve srovnání s výchozím stavem, analýza opakovaných měření odhalila, že zlepšení deprese, stresu a symptomů úzkosti souviselo s nefarmakologickými faktory obřadu, zatímco zvýšení implicitní aktivace na negativní podněty (emoční empatie) bylo farmakologicky spojeno s ayahuascou. Dospělo se k závěru, že subjektivní zlepšení afektu (deprese, úzkost a stres) účastníků naturalistických obřadů ayahuascy mohou být způsobeny nefarmakologickými faktory, jako jsou očekávání a úmysly (nastavení mysli, mind-set). Zlepšení implicitní aktivace na negativní podněty (empatie) souviselo s farmakologickou léčbou ayahuascou (hmota).

Studie v rámci **kapitoly 4** se snažila prozkoumat subakutní a dlouhodobé účinky inhalace par ze sušeného sekretu ropuch obsahujících 5-MeO-DMT. Hodnocení byla provedena před, po podání a o 4 týdny později u uživatelů (N = 42) v různých evropských lokalitách (Španělsko, Nizozemsko a Česká republika) prostřednictvím distribuce dotazníku určeného k posouzení afektu, všímavosti (mindfulness) a kognice. Očekávalo se, že symptomy afektu, jako je deprese, úzkost, stres a somatizace uváděné účastníky na začátku studie, by se zmírnily po inhalaci par ze sušeného sekretu ropuchy obsahující 5-MeO-DMT, a zlepšilo by se i kreativní myšlení a schopnosti všímavosti (mindfulness). Očekávalo se, že tyto změny budou přetrvávat v čase a budou stále měřitelné i 4 týdny po užití. Ve srovnání s výchozím stavem se míra spokojenosti se životem a konvergentní myšlení významně zlepšily hned po užití a tento stav přetrvával i o 4 týdny později. Míra všímavosti (mindfulness) se časem také zvyšovala a dosáhla statistické významnosti za 4 týdny. Míra deprese, úzkosti a stresu se po užití snížila a dosáhla významnosti během 4 týdnů. Účastníci, kteří během relace zažili vysokou úroveň rozpuštění ega nebo pocitu

neomezenosti oceánů, vykazovali vyšší míru spokojenosti se životem a nižší míru deprese a stresu. Celkově tato studie naznačuje, že jediná inhalace par ze sekretu ropuchy obsahující 5-MeO-DMT vede k rychlému a trvalému zlepšování spokojenosti se životem, všímavosti a psychopatologických symptomů a že tyto změny jsou spojeny se silou psychedelických prožitků.

Studie v rámci **kapitoly 5** hodnotila účinky inhalace syntetické molekuly 5-MeO-DMT na biomarkery slin, jakož i faktory související s duševním zdravím, jako je afekt a všímavost (mindfulness). Jedenáct účastníků bylo hodnoceno pomocí testovací baterie před, bezprostředně po relaci a 7 dní po relaci, kdy vdechovali páry syntetického 5-MeO-DMT v Praze (Česká republika). Dále pak byly odebrány vzorky slin před a do 2 hodin od inhalace. Bylo předpokládáno, že dojde k poklesu příznaků deprese, úzkosti a stresu a míra spokojenosti se životem se bude zvyšovat následně po inhalaci syntetického 5-MeO-DMT. Bylo zjištěno, že inhalace par syntetického 5-MeO-DMT významně zvýšila hladinu kortizolu a snížila koncentrace IL-6 ve slinách okamžitě po inhalaci. Tyto změny nesouvisely s hodnocením duševního zdraví ani psychedelickým prožitkem. Ve srovnání s výchozím stavem se schopnost nesoudit významně zvýšila a míra deprese klesla okamžitě po relaci a také doby následné kontroly. Míra úzkosti a stresu se snížila z výchozí hodnoty do doby 7 dnů po relaci. Hodnocení účastníků psychedelického prožitku korelovala negativně s mírou afektu a pozitivně s mírou schopnosti nesoudit. Dospělo se k závěru, že inhalace par syntetické 5-MeO-DMT způsobila u dobrovolníků významné změny v zánětlivých markerech, zlepšila afekt a schopnost nesoudit.

Cílem studie popsané v **kapitole 6** bylo posoudit, zda intramuskulární injekce (IM) a odpařování 5-MeO-DMT vyvolaly různé rychlosti reaktivace (flashback), změny spokojenosti se životem, a také míru zkušenosti s rozpuštěním ega a mystickou zkušenost. Hodnocení bylo provedeno pomocí online průzkumu, jehož cílem bylo retrospektivně prozkoumat účinky 5-MeO-DMT u 27 jedinců ($M_{\text{age}} = 32$, $SD = 1,40$; muži = 18; Severní Amerika = 19), kteří užili 5-MeO-DMT buď ve formě páry ($N = 13$) nebo intramuskulární injekce ($N = 14$). Mezi skupinami nebyl žádný významný rozdíl, pokud jde o demografii nebo subjektivní faktory. Ze 14 účastníků ve skupině IM, 3 osoby (21%) uvedli reaktivaci; na rozdíl od 13 účastníků ve skupině, která užívala páru, uvedlo reaktivaci 9 osob (69%). Více dávek se vyskytovalo častěji ve skupině, která inhalovala ($N = 8$) (1-6 krát s 3-35 mg 5-MeO-DMT), ve srovnání se skupinou IM ($N = 2$) (1-5 krát s 5 až 10 mg 5-MeO-DMT). Všichni účastníci ve skupině IM zažili uvolnění fyzického napětí ve srovnání s 8 účastníky ve skupině, která inhalovala. Účastníci ve skupině IM uvedli delší dobu nástupu akutních účinků (mezi 1-3 [$N = 6$] a 4-6 minutami [$N =$

6]), ve srovnání k inhalační skupině, kde většina (N = 11) uvedla rychlý nástup 1-50 sekund. Dospělo se k závěru, že ve srovnání s odpařováním je IM způsob podávání 5-MeO-DMT spojen s nižšími a menšími dávkami, nižšími frekvencemi hlášení reaktivace, vyšší frekvencí uvolňování fyzického napětí a delším nástupem akutních účinků.

Na závěr v **kapitole 7** jsou klíčová zjištění všech studií diskutována v širší perspektivě a jsou uvedeny důsledky a doporučení pro budoucí výzkum. Studie prezentované v této disertační práci směřují k budoucímu placebem kontrolovanému výzkumu s ayahuascou a 5-MeO-DMT a potvrzují potenciál nové metody léčby poruch souvisejících s náladou.

Oppsummering

Kapittel 1 skisserer behovet for et nytt behandlingsalternativ for stemningslidelser som for eksempel depresjon, og beskriver forskningen på ketamin og det psykedeliske stoffet psilocybin som et slikt behandlingsalternativ. Det fremgår også av tidligere forskning at andre psykedelika, som ayahuasca og 5-metoksy-dimetyltryptamin (5-MeO-DMT) er verdt å

undersøke nærmere. Ettersom den juridiske statusen til psykedeliske stoffer over hele verden gjør det vanskelig å utføre (klinisk) forskning, ble det for denne doktorgradsavhandlingen designet flere naturalistiske observasjonsstudier for å undersøke effektene av både ayahuasca og 5-MeO-DMT på utfallsmål relatert til psykisk helse. Studiene beskrevet i **kapittel 2-3** undersøkte den farmakologiske og ikke-farmakologiske virkningen av ayahuasca inntatt i en naturalistisk (ny)sjamanistisk setting. Studiene i de påfølgende **kapitlene 4-6** undersøkte effekten av 5-MeO-DMT på psykologiske og biomedisinske prosesser hos mennesker.

Spesifikt undersøkte den pre-post test studien beskrevet i **kapittel 2** de post akutte og langsiktige effektene av ayahuasca hos brukere i Colombia og Nederland (N = 57). Det ble antatt at ayahuasca ville fremkalle bedring av psykiske symptomer, og at endringer ville korrelere med graden av egoopløsning (ego dissolution) fremkalt av den psykedeliske opplevelsen. Undersøkelser ble gjort før, dagen etter og 4 uker etter ayahuasca-seremonien og inkluderte et testbatteri designet for å vurdere følgende symptomer: affekt, velvære, mindfulness-relaterte egenskaper og kreativitet. Man så en betydelig reduksjon i selvrapporterte nivåer av depresjon og stress sammenlignet med før seremonien, som vedvarte i 4 uker. I tillegg ble konvergent tenking forbedret etter ayahuasca-seremonien frem til oppfølgingen etter 4 uker. Tilfredshet med livet og flere mindfulness-relaterte egenskaper var forbedret dagen etter seremonien, men endringen var ikke statistisk signifikant etter 4 uker. Endringer i affekt, tilfredshet med livet og mindfulness var dessuten korrelert med nivået av egoopløsning opplevd under påvirkning av ayahuasca, og var uavhengig av tidligere erfaring med ayahuasca. Vi konkluderte med at ayahuasca gir subakutte og langsiktige forbedringer i affekter og kognitiv tenkestil hos friske rekreasjonsbrukere.

Den placebo-kontrollerte pre-post test studien beskrevet i **kapittel 3** undersøkte om effektene på psykologiske utfallsmål (affekt [depresjon, angst og stress symptomer], kognisjon og empati) ble farmakologisk produsert av ayahuasca, eller på grunn av deltakerens innstilling og holdning. Vurderinger ble gjort før og etter ayahuasca-inntak hos deltakere på ayahuasca-retreats av nysjamanistisk opprinnelse, som ble holdt i Nederland, Spania og Tyskland. Undersøkelser involverte distribusjon av et testbatteri som inkluderte standardiserte målinger av affekt og kognisjon, samt en objektiv undersøkelse av empati. Deltakerne ble randomisert i to behandlingsgrupper som inntok kapsler som inneholdt ayahuasca (N = 14) eller placebo (N = 16). Det ble spådd at "set" (deltakerens tankesett) og "setting" (omgivelsene) ville påvirke begge gruppene, mens de farmakologiske effektene av ayahuasca ville være mest fremtredende i gruppen som fikk ayahuasca. Resultatene antyder at deltakerne samlet sett rapporterte lave

nivåer av opplevd egoløsning og endrede bevissthetstilstander retrospektivt. En gjentatt analyse viste at bedring av affekt i forhold til utgangsverdien var relatert til ikke-farmakologiske faktorer ved seremonien, mens en økning i implisitt aktivering av negativ stimuli (emosjonell empati) var relatert til farmakologiske faktorer (ayahuasca). Det ble konkludert med at subjektive forbedringer av affekter hos deltakere på naturalistiske ayahuasca-seremonier kan være drevet av ikke-farmakologiske faktorer som forventninger og intensjoner (tankesett). Videre var forbedring i implisitt aktivering av negative stimuli (empati) relatert til den farmakologiske behandlingen med ayahuasca.

Den pre-post test studien beskrevet i **kapittel 4** prøvde å undersøke de subakutte og langsiktige effektene av inhalering av damp fra tørket paddeseekret fra *Incilius Alvarius* (bedre kjent som *Bufo Alvarius*) som inneholdt 5-MeO-DMT. Vurderinger ble gjort før, etter økten, og 4 uker senere hos deltakerne (N = 42) på forskjellige steder i Europa (Spania, Nederland og Tsjekkia) gjennom distribusjon av et spørreskjema designet for å vurdere symptomer på affekter, mindfulness og kognisjon. Det var forventet at affektive symptomer (depresjon, angst og stress), og somatisering rapportert av deltakere ved baseline ville forbedres ved inhalasjon av dampen fra tørket paddeseekret inneholdende 5-MeO-DMT, og at kognitive utfallsmål, for eksempel kreativ tenking og mindfulness-relaterte egenskaper, ville forbedre seg. Det var forventet at slike endringer ville vedvare over tid og fremdeles være målbare 4 uker etter inntak. I forhold til utgangsverdien ble det sett en betydelig økning av tilfredshet med livet og konvergent tenking rett etter inntak og effekten ble opprettholdt ved oppfølging 4 uker senere. Mål på mindfulness økte også over tid og nådde statistisk signifikans etter 4 uker. Mål av depresjon, angst og stress ble redusert etter økten, og nådde statistisk signifikans etter 4 uker. Deltakere som opplevde høye nivåer av egoopløsning eller oceanisk grenseløshet (oceanic boundlessness) under økten, rapporterte høyere verdier av tilfredshet med livet og lavere verdier av depresjon og stress. Alt i alt antyder denne studien at én enkelt inhalasjon av damp fra paddeseekret inneholdende 5-MeO-DMT gir raske og vedvarende forbedringer i tilfredshet med livet, mindfulness og affekter, og at disse endringene er assosiert med intensiteten av den psykedeliske opplevelsen.

Den pre-post test studien beskrevet i **kapittel 5** vurderte effektene av syntetisk 5-MeO-DMT-inhalasjon på biomarkører i spytt, så vel som psykologiske utfallsmål på affekt og mindfulness. Elleve deltagere ble vurdert ved hjelp av et testbatteri før, umiddelbart etter økten og 7 dager etter en økt der de inhalerte damp av syntetisk 5-MeO-DMT på et sted i Praha, Tsjekkia. I tillegg ble spyttprøver samlet før og innen 2 timer etter økten. Det var forventet at inhalering

av fordampet, syntetisk 5-MeO-DMT ville føre til reduserte symptomer på depresjon, angst og stress, samt økt livstilfredshet. Det ble funnet at inhalering av syntetisk 5-MeO-DMT-damp økte kortisolnivået betydelig og reduserte IL-6-konsentrasjoner i spytt umiddelbart etter økten. Disse endringene var ikke korrelert med psykologiske utfallsmål eller intensiteten av den psykedeliske opplevelsen. I forhold til utgangsverdien økte vurderingene av ikke-dømmingen (non-judgement) av tanker og opplevelser som oppstår betydelig, og mål på depresjon ble redusert umiddelbart etter økten og videre ved oppfølging. Mål på angst og stress gikk ned fra utgangsverdien til oppfølgingen etter 7 dager. Mål på intensiteten av den psykedeliske opplevelsen korrelerte negativt med mål på affekt og positivt med mål på ikke-dømming. Vi konkluderte med at inhalering av fordampet, syntetisk 5-MeO-DMT ga betydelige forandringer i inflammatoriske markører, forbedret affekt og ikke-dømming hos deltakerne.

Den pre-post test studien beskrevet i **kapittel 6** hadde som mål å vurdere om intramuskulær (IM) injeksjon og fordampning (vaporization) av 5-MeO-DMT induerte forskjellige “reaktivering”, eller gjenopplevelse av opplevelsen med 5-MeO-DMT (reactivation), endringer i tilfredshet med livet, samt mål på graden av egoopløsning og den mystiske opplevelsen. Ved hjelp av en online-undersøkelse designet for å utforske den retrospektive effekten av 5-MeO-DMT hos 27 individer (M alder = 32. SD = 1,40; menn = 18; Nord-Amerika = 19) som enten hadde inntatt fordampet (N=13) eller intramuskulært injisert (N=14) 5-MeO-DMT. Det var ingen signifikante demografiske forskjeller mellom gruppene eller subjektive effekter av egoløsning og tilfredsstillhet med livet. Av 14 deltakere i IM-gruppen rapporterte 3 (21%) om reaktiveringer; mens av 13 deltakere i fordampingsgruppen rapporterte 9 (69%) om reaktivering. Redosering (mer enn 1 dose) skjedde oftere i fordampingsgruppen (N=8) (1-6 ganger med 3-35 mg 5-MeO-DMT) enn i IM-gruppen (N=2) (1-5 ganger med 5-10 mg 5-MeO-DMT). Alle deltakerne i IM-gruppen opplevde forløsning av kroppslige spenninger (somatic experiencing), sammenlignet med 8 deltakere i fordampingsgruppen. Deltakere i IM-gruppen rapporterte om lengre tid før de akutte effektene slo inn (mellom 1-3 [N=6] og 4-6 minutter [N=6]), relativt til fordampingsgruppen der majoriteten (N=1) rapporterte om hurtig innsettende effekt på 1-50 sekunder. Vi konkluderte med at, sammenlignet med fordampning, er intramuskulært administrert 5-MeO-DMT assosiert med lavere og mindre doser, lavere hyppighet av reaktivering, en høyere grad av forløsning av kroppslige spenninger og lengre tid før akutte effekter slår inn.

Til slutt, i **kapittel 7**, diskuteres de viktigste funnene fra alle studiene i et bredere perspektiv, deres betydning, samt gis anbefalinger for fremtidig forskning. Studiene som presenteres i

denne avhandlingen baner vei for fremtidig placebo-kontrollert forskning med ayahuasca og 5-MeO-DMT og støtter studier om deres potensial som en ny behandlingsmetode for stemningslidelser.