

The good, the bad, and the intoxicated

Citation for published version (APA):

Mason, N. L. (2021). *The good, the bad, and the intoxicated: Neuroadaptations underlying effects of cannabis and psilocybin (ab)use*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210608nm>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210608nm](https://doi.org/10.26481/dis.20210608nm)

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

Humans have been looking for ways to alter their consciousness by taking drugs that are found in nature since time immemorial. Today, substances like cannabis and psychedelics are used by many people, for a myriad of recreational and therapeutic reasons. Importantly, as both recreational and therapeutic interest into these substances grows, so will use. Thus a pertinent question is how these substances work to elicit such effects, and what the long-term consequences of use are. The latter is of particular importance, as single doses of these substances have been suggested to produce neuroadaptations that underlie acute and long-term (mal)adaptive behavioral changes. As the underlying neuroadaptations giving rise to such effects have not been systematically assessed in humans, several experimental studies were conducted in order to gain more insight into markers that reflect acute neuroadaptations induced by single and repeated drug exposure, which may underlie previously established behavioral effects of cannabis and psilocybin.

The study in **Chapter 2** aimed to assess whether, and at what dose, cannabis altered glutamate levels in key brain regions implicated in action of drugs of abuse (the NAc and ACC), and whether this related with established brain and behavior outcomes. By employing a double-blind, placebo-controlled twenty occasional cannabis users received acute doses of cannabis (300 µg/kg THC) and placebo, in one of two dose regimes (full dose and divided dose), during two separate testing days. Using MRS and MRI, levels of glutamate and GABA, and (indirect) dopaminergic neurotransmission were quantified and their relationship with behavioral outcome measures was assessed, namely increases in subjective high, and decreases in sustained attention. It was found that administration of THC increased striatal glutamate levels, and dopamine as indicated by a reduction in functional connectivity (FC) between the NAc and cortical areas. Alterations in glutamate and FC were dose dependent and evident in the full dose group where THC serum concentrations exceeded 2 ng/mL at T-max. Average glutamate changes correlated strongly with FC alterations. Additionally, THC induced changes in FC correlated with feelings of subjective high and decreased performance on an attention task. Taken together, the findings suggest that THC elicits subjective and cognitive alterations via increased striatal dopaminergic activity and loss of corticostriatal connectivity, which is associated with an increase in striatal glutamate.

Due to the previous results demonstrating the acute ability of cannabis to influence markers that reflect neuroadaptations, **Chapter 3** extended the study to compare the acute effects of cannabis on glutamate in the NAc and ACC, FC in the mesocorticolimbic system, and subjective high and sustained attention in two distinct cannabis user groups. In this double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study, 12 occasional and 12 chronic cannabis users received acute doses of cannabis (300-µg/kg delta-9-tetrahydrocannabinol) and placebo and

underwent ultrahigh field functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy. In occasional users, cannabis induced significant neurometabolic alterations in reward circuitry, namely, decrements in functional connectivity and increments in striatal glutamate levels, which were associated with increases in subjective high and decreases in performance on a sustained attention task. Such changes were absent in chronic users. The finding that cannabis altered the reward circuitry and distorted behavior in occasional, but not chronic users, suggests reduced responsiveness of the reward circuitry to cannabis intoxication in chronic users, suggesting a pharmacodynamic mechanism for the development of tolerance to cannabis impairment.

By using a similar study design as in the previous chapters, **Chapter 4** aimed to assess whether psilocybin had the ability to acutely influence markers that reflect neuroadaptations (e.g. glutamate) in key brain regions implicated in the psychedelic experience. Following a double-blind, placebo-controlled, parallel group design, it was demonstrated that psilocybin (0.17 mg/kg) induced region-dependent alterations in glutamate, which predicted distortions in the subjective experience of one's self (ego dissolution). Whereas higher levels of medial prefrontal cortical glutamate were associated with negatively experienced ego dissolution, lower levels in hippocampal glutamate were associated with positively experienced ego dissolution. Such findings provide further insights into the underlying neurobiological mechanisms of the psychedelic state. Importantly, as positively experienced ego dissolution has been found to predict long-term increases in well-being, they may also provide a neurochemical basis for therapeutic effects as witnessed in ongoing clinical trials.

A long-standing behavioral effect that has been suggested to be induced by psychedelic use are (sub)acute enhancements in creative thinking. **Chapter 5** aimed to confirm these notions in a naturalistic setting, where attendants of a psilocybin ceremony were tested on constructs of creativity, i.e. divergent ("flexible") and convergent ("logical") thinking, as well as empathy and subjective well-being, both the morning after (n=50), and 7 days after (n=22) intake. Results indicated that compared to baseline psilocybin enhanced divergent thinking and emotional empathy the morning after use. Enhancements in convergent thinking, valence-specific emotional empathy, and well-being persisted seven days after use. Interestingly, sub-acute changes in empathy correlated with changes in well-being.

As the previous chapter demonstrated that a single administration of psilocybin may be associated with persisting enhancements of creative thinking, **Chapter 6** aimed to replicate and extend the findings from the naturalistic setting in a controlled environment, and to assess biological markers which may underlie behavioral changes. As part of the same double-blind, placebo-controlled, parallel-group design in **Chapter 4**, results demonstrated that psilocybin (0.17

mg/kg) induced a time- and construct-related differentiation of effects on creative thinking. Acutely, psilocybin increased ratings of (spontaneous) creative insights, while decreasing (deliberate) task-based creativity. Seven days after psilocybin, the number of novel ideas increased. Furthermore, it was found that acute and persisting effects were predicted by within- and between-network connectivity of the default mode network. Overall, findings add support to historical claims that psychedelics can facilitate aspects of the creative process, and provide evidence of acute neuroadaptations that may underlie the (sub)acute effects.

Finally, in **Chapter 7** the key findings are discussed in a broader context. Namely, it was demonstrated that cannabis and psilocybin acutely induce region dependent alterations in glutamate, that correlate with established biological and behavioral changes during the intoxicated state. Such findings provide further insights into the underlying neurobiological mechanisms of the intoxicated state, and importantly, provide a neurochemical basis for how these substances may be giving rise to both adaptive and maladaptive behavioral effects. Importantly, as the definition of (ab)use is dependent on motivations to use the substance, implications for the utility of these findings for both recreational users, and clinical practitioners, are considered.

Samenvatting

Mensen zijn al sinds mensenheugenis op zoek naar manieren om hun bewustzijn te veranderen door drugs te gebruiken die in de natuur voorkomen. Vandaag de dag worden stoffen als cannabis en psychedelica door veel mensen gebruikt voor een groot aantal recreatieve en therapeutische redenen. Belangrijk is, dat naarmate de recreatieve en therapeutische belangstelling voor deze stoffen toeneemt, het gebruik ervan ook toeneemt. Een relevante vraag is dus hoe deze stoffen werken om dergelijke effecten uit te lokken en wat de langetermijneffecten van het gebruik zijn. Dit laatste is met name belangrijk, aangezien gesuggereerd wordt dat een enkele dosis van deze stoffen neuroadaptaties veroorzaakt, die ten grondslag liggen aan acute en lange termijn (on)aangepaste gedragsveranderingen. Omdat de onderliggende neuroadaptaties die aanleiding geven tot dergelijke effecten niet systematisch onderzocht zijn bij mensen, zijn er verschillende experimentele studies uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de kenmerken die de acute neuroadaptaties, veroorzaakt door eenmalige en herhaalde blootstelling aan drugs, weerspiegelen en zo aan de basis kunnen liggen van eerder vastgestelde gedragseffecten van cannabis en psilocybine.

De studie in **hoofdstuk 2** was bedoeld om te beoordelen of, en bij welke dosis, cannabis het glutamaatniveau in de belangrijkste hersengebieden betrokken bij de werking van drugs (de NAc en ACC) veranderde en of dit verband hield met vastgestelde hersen- en gedragsuitkomsten. Door middel van een dubbelblind, placebogecontroleerde studie, kregen twintig incidentele cannabisgebruikers gedurende twee afzonderlijke testdagen een acute dosis cannabis (300 µg/kg THC) en placebo in een van de twee dosesregimes (volledige dosis of verdeelde dosis). Met behulp van MRS en MRI werden de niveaus van glutamaat en GABA en (indirect) dopaminerge neurotransmissie gekwantificeerd en werd hun relatie met gedragsmatige uitkomstmaten beoordeeld, namelijk toename van de subjectieve high en afname van volgehouden aandacht. Het bleek dat toediening van THC leidde tot een toename in striatale glutamaatniveaus en dopamine zoals aangetoond door een vermindering van de functionele connectiviteit (FC) tussen de NAc en corticale gebieden. Veranderingen in glutamaat en FC waren dosisafhankelijk en duidelijk in de volledige dosisgroep waar de THC-serumconcentraties hoger waren dan 2 ng/mL bij T-max. De gemiddelde veranderingen in glutamaat waren sterk gecorreleerd met de veranderingen in FC. Bovendien veroorzaakte THC veranderingen in FC gecorreleerd met gevoelens van subjectieve high en verminderde prestatie op een aandachtstaak. Alles bij elkaar genomen suggereren de bevindingen dat THC subjectieve en cognitieve veranderingen teweegbrengt via verhoogde striatale dopaminerge activiteit en verlies van corticostriatale connectiviteit, welke geassocieerd worden met een toename van striitaal glutamaat.

Aangezien de voorgaande resultaten het acute vermogen van cannabis om kenmerken die neuroadaptaties weerspiegelen te beïnvloeden aantoonde, werd de studie in **hoofdstuk 3** uitgebreid met een vergelijking van de acute effecten van cannabis op glutamaat in de NAc en ACC, FC in het mesocorticolimbische systeem en subjectieve high en volgehouden aandacht in twee verschillende cannabisgebruikersgroepen. In deze dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde cross-over studie, kregen 12 incidentele en 12 chronische cannabisgebruikers acute doses cannabis (300- μ g/kg delta-9-tetrahydrocannabinol) en placebo en ondergingen ze 'ultrahigh field functional magnetic resonance imaging' en magnetische resonantiespectroscopie. Bij incidentele gebruikers veroorzaakte cannabis significante neurometabolische veranderingen in het beloningscircuit, namelijk een afname van de functionele connectiviteit en een toename van de striatale glutamaatniveaus, die in verband werden gebracht met een toename van de subjectieve high en een afname van de prestaties op een volgehouden aandachtstaak. Dergelijke veranderingen waren afwezig bij chronische gebruikers. De bevinding dat cannabis het beloningscircuit veranderde en het gedrag vervormde bij incidentele, maar niet bij chronische gebruikers, suggereert een verminderd reactievermogen van het beloningscircuit op cannabisintoxicatie bij chronische gebruikers, wat suggereert dat er een farmacodynamisch mechanisme voor de ontwikkeling van tolerantie voor cannabisintoxicatie bestaat.

Het doel van **hoofdstuk 4** was, door gebruik te maken van een vergelijkbare studieopzet als in de vorige hoofdstukken, te beoordelen of psilocybine het vermogen had om kenmerken van neuroadaptaties (bijv. glutamaat) in belangrijke hersengebieden die betrokken zijn bij de psychedelische ervaring acuut te beïnvloeden. Na een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallelle groepsopzet werd aangetoond dat psilocybine (0.17 mg / kg) regio-afhankelijke veranderingen in glutamaat veroorzaakte, hetgeen vervormingen in de subjectieve ervaring van iemands zelf (ego-oplossing) voorspelde. Terwijl hogere niveaus van glutamaat in de mediale prefrontale cortex werden geassocieerd met negatief ervaren "ego dissolution" (ontbinding van het ego), werden lagere niveaus glutamaat in de hippocampus geassocieerd met positief ervaren ontbinding van het ego. Dergelijke bevindingen geven meer inzicht in de onderliggende neurobiologische mechanismen van de psychedelische toestand. Het is belangrijk dat, aangezien positief ervaren ontbinding van het ego lange termijn verbetering van het welzijn voorspelde, het ook een neurochemische basis voor therapeutische effecten kan zijn, zoals blijkt uit lopende klinische studies.

Een reeds lang bestaand gedragseffect dat wordt gesuggereerd door psychedelisch gebruik is (sub)acute verbetering in het creatieve denken. **Hoofdstuk 5** had tot doel deze ideeën te bevestigen in een naturalistische setting, waarbij de deelnemers aan een psilocybine ceremonie werden getest op concepten van creativiteit, d.w.z. divergent ("flexibel") en convergent ("logisch") denken, evenals empathie en subjectief welzijn, en dit zowel de ochtend na (n=50), als 7 dagen na

(n=22) inname. De resultaten geven aan dat, in vergelijking met het basisniveau, psilocybine het divergent denken en de emotionele empathie de ochtend na gebruik versterkt. De verbeteringen in convergent denken, valentie-specifieke emotionele empathie en welzijn hielden zeven dagen na gebruik aan. Interessant is dat subacute veranderingen in empathie gecorreleerd zijn met veranderingen in welzijn.

Aangezien het vorige hoofdstuk aantoonde dat een enkele toediening van psilocybine geassocieerd kan worden met aanhoudende verbeteringen van het creatieve denken, was **hoofdstuk 6** gericht op het repliceren en uitbreiden van de bevindingen uit de naturalistische omgeving in een gecontroleerde omgeving en op het beoordelen van biologische kenmerken die aan de basis kunnen liggen van gedragsveranderingen. Als onderdeel van dezelfde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallelle groepsopzet in **hoofdstuk 4**, toonden de resultaten aan dat psilocybine (0,17 mg / kg) een tijd- en concept gerelateerde differentiatie van effecten op het creatief denken induceerde. Acute psilocybine verhoogde de waardering van (spontane) creatieve inzichten, terwijl het de (bewuste) taakgerichte creativiteit verminderde. Zeven dagen na toediening van psilocybine nam het aantal nieuwe ideeën toe. Verder bleek dat acute en aanhoudende effecten voorspeld werden door de connectiviteit binnen en tussen het defaultnetwerk. In het algemeen ondersteunen de bevindingen de historische beweringen dat psychedelica aspecten van het creatieve proces kunnen faciliteren en leveren ze bewijs voor acute neuroadaptaties die aan de basis kunnen liggen van (sub)acute effecten.

Tot slot worden in **hoofdstuk 7** de belangrijkste bevindingen in een bredere context besproken. Er werd aangetoond dat cannabis en psilocybine acuut regio-afhankelijke veranderingen in glutamaat veroorzaken die correleren met vastgestelde biologische- en gedragsveranderingen tijdens de geïntoxiceerde toestand. Dergelijke bevindingen geven meer inzicht in de onderliggende neurobiologische mechanismen van de geïntoxiceerde toestand en, wat belangrijk is, bieden een neurochemische basis voor de manier waarop deze stoffen aanleiding kunnen geven tot zowel aangepaste als onaangepaste gedragseffecten. Belangrijk is dat, aangezien de definitie van drug gebruik of misbruik afhankelijk is van motivaties om de stof te gebruiken, de implicaties voor de bruikbaarheid van deze bevindingen voor zowel recreatieve gebruikers, als voor de klinische praktijk, worden overwogen.