

The highs and lows of drugs use: acute effects of cannabis, cocaine and MDMA on impulsivity, cognition and subjective experience

Citation for published version (APA):

van Wel, J. H. P. (2014). *The highs and lows of drugs use: acute effects of cannabis, cocaine and MDMA on impulsivity, cognition and subjective experience*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20140328jw>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20140328jw](https://doi.org/10.26481/dis.20140328jw)

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

SUMMARY

Cannabis, cocaine and MDMA are among the most used drugs of abuse in Europe. All of these drugs have been associated with acute impairments in impulse control and alterations in subjective experiences, while cannabis and MDMA have been shown to significantly impair memory. Cannabis, cocaine and MDMA exert their main effects through different neurotransmitter systems, but also share some actions on dopamine and serotonin transmission.

The dopaminergic system, which can be altered by cocaine or cannabis administration, has been shown to play a big role in impulse control, mood and psychedelic experiences. Therefore, a number of studies were designed to elucidate on these effects by the acute administration of cocaine and cannabis. It has previously been shown that increased impulsivity is connected to an increased likelihood of developing an addiction. Therefore it is useful to investigate how cannabis and cocaine intoxication influences impulsive responding after drug intake, since this could indicate how the use of a drug eventually leads to addiction. Furthermore, knowledge about the influence of trait impulsivity on subjective experiences after drug administration could be helpful in identifying persons sensitive to develop problematic drug use.

MDMA exerts its main effects through the serotonin system which has been implicated in impulsive responding, mood and memory. It is however not clear which serotonergic receptors are involved in these MDMA-induced effects. More knowledge about which serotonin receptors are involved in these functions is needed in order to effectively design drugs to ameliorate conditions associated with dysfunction of the serotonin system, such as major depressive disorder. Possible candidates are proposed to be the 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. Therefore, these receptors were targeted using a pre-treatment with 5-HT₁ and 5-HT₂ antagonists to investigate their role on memory, mood and impulsivity during MDMA intoxication.

The main goal of this dissertation was to investigate the effects of three drugs of abuse (cannabis, cocaine and MDMA) on impulsivity, mood and cognition. All studies described in this thesis used double-blind, placebo-controlled designs. In the first three chapters following the introduction, the influence of cannabis and cocaine on impulsive responding, mood and reward-related brain activity is described. The following two chapters

elucidate the effect of MDMA on memory, impulsivity and mood, as well as the role of 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors.

The study in **chapter 2** was designed to assess whether the impairing effects of THC in heavy cannabis users would present in a wide range of neuropsychological functions or selectively pertain to specific performance domains. A second aim was to assess the acute effects of cocaine on neurocognitive functions of heavy cannabis users. 61 subjects received single doses of cocaine (300 mg), cannabis (300 µg/kg) and placebo during 3 separate testing days and completed a number of tests measuring impulse control (Matching Familiar Figures Task, Stop-Signal task) and psychomotor function (Critical Tracking/Divided Attention Task, Tower of London Task). Results showed that single doses of cocaine improved psychomotor function and decreased response time in motor impulsivity tasks at a cost of making more errors. Heavy cannabis users displayed impairments in a broad range of neuropsychological domains during THC intoxication, including increased impulsive responding. The impairments observed in psychomotor tasks, but not in impulsivity tasks, appeared smaller in magnitude as compared to those previously reported in occasional cannabis users. This reduction in proficiency in impulse control after administration of cocaine and cannabis was speculated to put drug users at increased risk of repeated drug use and consequently addiction.

Chapter 3 set out to determine whether the subjective response to drugs differs between regular cannabis users who have normal or high levels of trait impulsivity. 122 subjects were administered cocaine (300 mg), cannabis (450 µg/kg divided in two administrations) and placebo in 3 sessions. They completed a number of subjective questionnaires (Profile of Mood States, the Clinician Administered Dissociative States Scale, and the Bowdle visual analog scale) measuring mood, dissociative state, and psychedelic experience respectively. Trait impulsivity was assessed at baseline with the Barratt Impulsiveness Scale. Overall, cannabis intoxication increased ratings of dissociation and psychedelic state, as well as feelings of fatigue, confusion, depression and anxiety, and decreased feelings arousal, positive mood, vigor, friendliness and elation. Cocaine significantly increased ratings of dissociation, psychedelic state and feelings of vigor, friendliness, elation, positive mood, anxiety and arousal, while decreasing fatigue. Psychedelic experiences following cannabis

use were most intense in high impulsive subjects. Also, feelings of dissociation following cocaine administration were also more intense in high impulsive subjects. It was concluded that trait impulsivity contributes to subjective experiences of drug use and increases the risk of developing drug use problems.

The study described in **chapter 4** assesses the effects of two drugs (cannabis and cocaine) with opposing effects on the dopamine system on brain activity and behavioural performance related to reward anticipation as measured by the Monetary Incentive Delay task (MIDT). To this end, 50 healthy regular cannabis users received cocaine (300 mg), 2 subsequent doses cannabis (350 and 150 µg/kg) and placebo on 3 separate days. Subjects then performed the MIDT in the fMRI scanner. Both cannabis and cocaine administration significantly decreased thalamic activation as measured with BOLD response. On the behavioral level cocaine administration decreased reaction time as well as increasing the number of hits. Cannabis had the opposite effect, inducing slower reaction speed and a decrease in the number of hits. It was concluded that the differential activation of the indirect and direct thalamic pathways after cannabis and cocaine administration respectively explained the difference between the decrease in thalamic activation and opposing behavior following the drugs on the reward anticipation task. The decrease in activation of the thalamus following both drugs suggested a reduction in sensory gating, leading to an increase in striatal processing of sensory information and a reduction of higher cognitive control.

To further investigate the influence of drugs on memory, the research in **chapter 5** focussed on the role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} receptors in MDMA-induced memory impairment. It was hypothesized that pretreatment with ketanserin, a 5-HT_{2A} receptor blocker, and pindolol, a 5-HT_{1A} receptor blocker, would protect against MDMA-induced memory impairment. To this end, 17 subjects received placebo or MDMA (75 mg) combined with pre-treatment of placebo, ketanserin (50 mg) or pindolol (20 mg) in 6 experimental sessions. Memory function was assessed by means of a Word Learning Task, a Spatial Memory Task and a Prospective Memory Task. MDMA significantly impaired performance in all memory tasks. Pretreatment with a 5-HT_{2A} receptor blocker selectively interacted with subsequent MDMA treatment and prevented MDMA induced impairment in the Word Learning Task, but not in the spatial and

prospective memory task. Pretreatment with a 5-HT_{1A} blocker did not affect MDMA-induced memory impairment in any of the tasks. Together, the results demonstrate that MDMA-induced impairment of verbal memory as measured in the Word Learning Task is mediated by 5-HT_{2A} receptor stimulation.

The study in **chapter 6** investigated whether pretreatment with 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor blockers would prevent MDMA effects on mood and impulsivity using the same design as the study described in chapter 5. Subjects completed a Profile of Mood States questionnaire and several impulsivity tasks (Stop signal Task, Matching Familiar Figures Task, Cue Dependent Reversal Learning Task). MDMA alone increased both positive (vigor, arousal, friendliness, elation, positive mood) and negative affect (anxiety, confusion). Furthermore, MDMA administration increased response latency in the Stop Signal Task and the Matching Familiar Figures Task. Pretreatment with a 5-HT_{2A} receptor blocker blocked MDMA effects on positive affect, but not negative affect but did not influence the effects of MDMA on impulsivity. A 5-HT_{1A} receptor blocker did not interact with MDMA on any of the measures. It was concluded that 5-HT₂ receptors mediate positive moods induced by MDMA but not negative moods or impulsivity while 5-HT₁ receptors do not appear to be involved in MDMA effects on mood and impulse control.

Finally, in **chapter 7** the results of the studies are discussed and integrated in a theoretical framework. First, the effects of cannabis and cocaine on impulsivity were discussed. Since cannabis and cocaine both affect impulsivity, but in opposing ways, it was suggested that treatment for addiction to one substance should be different than treatment for the other. For example, increased impulsive responding as seen after cocaine administration could point towards efficacy of GABA-agonists, while reducing the increased reflective impulsivity as seen after cannabis would be more suited to glutamate antagonists. In order to investigate how one goes from controlled drug use to addiction, a task measuring reward anticipation was employed. The thalamic deactivation seen after both cannabis and cocaine administration was hypothesized to be due to alterations in reward processing while using these drugs. These alterations in reward processing could eventually lead to an increased likelihood of developing an addiction. Another factor in developing addiction was proposed to be high trait impulsivity. It was shown that high trait impulsivity increased measures of

dissociation and psychedelic experiences. Since previous studies have indicated a role for the involvement of D₂-receptors in increased trait impulsivity, it was suggested that the consequent hypersensitivity to dopamine increased the subjective responding of high impulsive subjects to both drugs. The effects of cannabis and cocaine on dissociation and psychedelic experiences were suggested to be due to alterations in the D₁/D₂ receptor ratio. Lastly, it was concluded that modulation of the 5-HT_{2A} receptor, but not the 5-HT₁ receptor, affects memory and mood. This suggests that addition of drugs that stimulate the 5-HT₂ receptor might be efficacious in the treatment of disorders such as PTSD or major depression.

In sum, the results from the studies described in this thesis invite thinking about novel approaches to addiction treatment. Additionally, ideas are presented for new research about the etiology and treatment of addiction and mood disorders.

SAMENVATTING

SAMENVATTING

Cannabis, cocaïne en MDMA behoren tot de drugs die het meest frequent worden gebruikt in Europa. Alle drie zijn ze geassocieerd met acute problemen met impulscontrole en veranderingen in subjectieve ervaringen. Daarnaast verslechteren cannabis en MDMA het geheugen significant. Deze cognitieve, psychomotorische en subjectieve effecten van cannabis, cocaïne en MDMA worden veroorzaakt door de effecten van de drugs op verscheidene neurotransmitter systemen.

Het dopaminerge systeem, dat beïnvloed kan worden door toediening van cocaïne en cannabis, blijkt een grote rol te spelen in impulscontrole, stemming en psychedelische ervaringen. Om de acute effecten van cocaïne en cannabis op deze functies te verduidelijken werden een aantal studies uitgevoerd. Eerdere experimenten hebben laten zien dat verhoogde impulsiviteit gepaard gaat met een toegenomen risico op het ontwikkelen van een verslaving. Onderzoek naar de acute effecten van cocaïne en cannabis op impulsief gedrag kan een indicatie vormen van hoe het gebruik van een drug tot verslaving kan leiden. Kennis over de invloed van impulsiviteit als persoonlijkheidstrekk op de subjectieve ervaringen na toediening van drugs kan nuttig zijn bij het identificeren van personen die gevoelig zijn voor het ontwikkelen van problematisch druggebruik.

MDMA beïnvloedt voornamelijk het serotonerge systeem. Het serotonerge systeem is betrokken bij impulsief reageren, stemming en geheugen. Het is echter nog niet duidelijk welke serotonine receptoren betrokken zijn bij deze effecten van MDMA. Deze kennis is nodig om medicijnen te kunnen ontwikkelen tegen stoornissen die geassocieerd worden met een disfunctioneel serotonine-systeem, zoals depressie. Eerder onderzoek heeft twee mogelijke kandidaten aangewezen, de 5-HT₁ en 5-HT₂ receptoren. Om de rol van deze receptoren op de effecten van MDMA op geheugen, stemming en impulsiviteit te testen werd een studie opgezet waarbij 5-HT₁ en 5-HT₂ antagonisten werden toegediend voordat een dosis MDMA werd gegeven.

Het doel van dit proefschrift was om het effect van drie drugs (cannabis, cocaïne en MDMA) op impulsiviteit, stemming en geheugen te onderzoeken. Alle studies die in deze these beschreven worden zijn dubbel-blind en placebo-gecontroleerd. In de eerste drie hoofdstukken volgend op de introductie wordt de invloed van cannabis en cocaïne op impulsief gedrag, stemming en hersenactiviteit beschreven. De twee hoofdstukken daarna

verduidelijken de effecten van MDMA op geheugen, impulsiviteit en stemming en de rol van die de 5-HT₁ en 5-HT₂ receptoren hierbij spelen.

De studie beschreven in **hoofdstuk 2** had als doel te onderzoeken of THC toediening bij regelmatige cannabis gebruikers verslechterende effecten had op meerdere neuropsychologische functies of dat deze beperkt bleven tot specifieke cognitieve domeinen. Een tweede doel van deze studie was het testen van acute effecten van cocaïne op het neurocognitief functioneren van regelmatige cannabis gebruikers. Hiertoe ontvingen 61 proefpersonen een enkelvoudige dosis cocaïne (300 mg), cannabis (300 µg/kg) en placebo op 3 afzonderlijke testdagen en deden ze een aantal taken die tot doel hadden impulscontrole (Matching Familiar Figures Taak, Stop-Signal taak) en psychomotorisch functioneren (Critical Tracking/Divided Attention Taak, Tower of London Taak) te meten. Resultaten wezen uit dat een enkele dosis van cocaïne het psychomotorisch functioneren verbeterde en de reactietijd verminderde op taken die motor impulsiviteit maten, terwijl daarbij meer fouten gemaakt werden. Regelmatige cannabisgebruikers lieten een verslechtering in functioneren zien op een verscheidenheid aan neuropsychologische functies, waaronder verhoogd impulsief gedrag. De verslechtering die werd gezien in psychomotorische taken, maar niet op impulsiviteitstaken, waren kleiner in grootte dan die in voorheen gerapporteerde studies met lichte cannabis gebruikers. Er werd gespeculeerd dat deze verslechtering in impulscontrole na toediening van cocaïne en cannabis ervoor zorgt dat druggebruikers een verhoogd risico hebben op herhaald druggebruik en verslaving.

In **hoofdstuk 3** werd onderzocht of de subjectieve reactie op drugs verschilt tussen regelmatige cannabis gebruikers met een normaal of hoog niveau van impulsiviteit. 122 proefpersonen kregen cocaïne (300 mg), 2 opeenvolgende doses cannabis (350 en 150 µg/kg) of placebo toegediend tijdens drie sessies. Ze vulden een aantal subjectieve vragenlijsten in (Profile of Mood States, de Clinician Administered Dissociative States Scale, en de Bowdle visual analog scale) welke respectievelijk stemming, mate van dissociatie en psychedelische ervaring maten. Impulsiviteit als persoonlijkheidskenmerk werd gemeten met de Barratt Impulsiveness Scale. Cannabis en cocaïne verhoogden beide de mate van dissociatie, psychedelische ervaring en gevoelens van angst. Daarnaast waren onder invloed van cannabis gevoelens van moeheid, verwarring en depressie verhoogd, terwijl gevoelens

van opgewondenheid, positieve stemming, energie, vriendelijkheid en opgetogenheid verlaagd waren. Cocaïne had een significant verhogend effect op gevoelens van energie, vriendelijkheid, opgetogenheid, positieve stemming en opgewondenheid, terwijl moeheid verminderd werd. Psychedelische ervaringen na cannabis gebruik waren het meest intens in hoog impulsieve personen. Tevens waren gevoelens van dissociatie na cocaïne toediening ook hoger in hoog impulsieve personen. Er werd geconcludeerd dat impulsiviteit als persoonlijkheidskenmerk een rol speelt in subjectieve ervaringen tijdens druggebruik en dat dit het risico op problematisch druggebruik zou kunnen verhogen.

In het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 4** werden de effecten van twee drugs (cannabis en cocaïne) met tegenovergestelde effecten op het dopamine-systeem onderzocht op hersenactiviteit en gedrag bij beloning. Hierbij werd gebruik gemaakt van de Monetary Incentive Delay taak (MIDT). Hiervoor ontvingen 50 gezonde, regelmatige cannabis gebruikers cocaïne (300 mg), 2 opeenvolgende doses cannabis (350 en 150 µg/kg) of placebo in 3 afzonderlijke sessies. De proefpersonen deden vervolgens de MIDT in de fMRI-scanner. Zowel cannabis als cocaïne verlaagde significant de thalamische activiteit zoals gemeten door de BOLD-respons. Op gedragsniveau verlaagde cocaïne reactietijden en verhoogde het aantal goede antwoorden. Cannabis had het tegenovergestelde effect door de reactietijd te verhogen en het aantal goede antwoorden te verminderen. Er werd gesuggereerd dat een verschil in activiteit van de indirecte en directe thalamische paden na respectievelijk cannabis en cocaïne toediening kon verklaren waarom na toediening van beide drugs de thalamische activiteit was verlaagd, terwijl op gedragsniveau beide drugs tegenovergestelde effecten lieten zien. De vermindering in activiteit van de thalamus volgend op toediening van beide drugs suggereert een vermindering in 'sensory gating', wat leidt tot een verhoogde striatale verwerking van zintuiglijke signalen en een vermindering van cognitieve controle.

Om de effecten van drugs op geheugen verder te onderzoeken, richtte het onderzoek in **hoofdstuk 5** zich op de rol van 5-HT₂ en 5-HT₁ receptoren bij geheugenstoornissen veroorzaakt door de toediening van MDMA. De hypothese was dat een voorbehandeling met ketanserine, een 5-HT₂ receptor-blokker, of pindolol, een medicijn dat de 5-HT₁ receptor blokkeert, bescherming zou bieden tegen geheugenstoornissen veroorzaakt door MDMA. Hiertoe ontvingen 17 proefpersonen placebo of MDMA (75 mg) in combinatie met een

voorbehandeling met placebo, ketanserine (50 mg) of pindolol (20 mg) over 6 experimentele sessies. Geheugenfunctie werd getest met een woordenleertaak, een spatiële geheugentaak en een prospectieve geheugentaak. MDMA had een significant verslechterend effect op alle geheugentaken. Voorbehandeling met een 5-HT₂ receptorblokker vertoonde een significante interactie met de toediening van MDMA en voorkwam de verslechtering van het geheugen op de woordenleertaak na MDMA, maar had geen effect op de spatiële of prospectieve geheugentaak. Voorbehandeling met een 5-HT₁ blokker had geen invloed op de verslechtering van geheugen door MDMA-toediening. Tezamen laten deze resultaten zien dat de verslechtering van verbaal geheugen na toediening van MDMA zoals gemeten in de woorden leer taak gemedieerd wordt door stimulatie van de 5-HT₂ receptor.

De studie in **hoofdstuk 6** onderzocht of voorbehandeling met 5-HT₁ en 5-HT₂ receptor blokkers de effecten van MDMA op stemming en impulsiviteit zou voorkomen. Hierbij werd dezelfde opzet gebruikt als in de studie beschreven in hoofdstuk 5. Proefpersonen vulden de Profile of Mood States vragenlijst in en voerden verschillende impulsiviteitstaken uit (Stop Signal Taak, Matching Familiar Figures Taak, Cue Dependent Reversal Learning Taak). MDMA alleen verhoogde zowel positief (energie, opgewondenheid, vriendelijkheid, opgetogenheid, positieve stemming) als negatief (angstigheid, verwardheid) affect. Verder verhoogde MDMA de stop-reactietijd in de Stop Signal Taak en de Matching Familiar Figures taak. Voorbehandeling met een 5-HT₂ receptor blokker voorkwam dat MDMA een effect had op positief affect, maar niet op negatief affect. Het blokkeren van de 5-HT₂ receptor had eveneens geen invloed op de effecten van MDMA op impulsiviteitstaken. De 5-HT₁ receptor blokker vertoonde op geen enkele maat interactie met MDMA. Hieruit werd geconcludeerd dat 5-HT₂ receptoren de positieve stemming die veroorzaakt wordt door MDMA mediëren, maar niet negatief affect of impulsiviteit, terwijl 5-HT₁ receptoren niet betrokken lijken te zijn bij de effecten van MDMA op stemming en impulscontrole.

Tot slot werden in **hoofdstuk 7** de resultaten van de studies kritisch besproken en in een theoretisch raamwerk geïntegreerd. Eerst werden de effecten van cannabis en cocaïne op impulsiviteit besproken. Omdat zowel cannabis als cocaïne impulsiviteit beïnvloeden, maar op een tegengestelde manier, werd er gesuggereerd dat de behandeling voor verslaving aan de ene stof zou moeten verschillen van de behandeling voor verslaving aan de andere stof.

Bijvoorbeeld, verhoogde impulsieve reacties na cocaïne toediening zouden kunnen wijzen op de effectiviteit van GABA-agonisten bij de behandeling voor cocaïne-verslaving, terwijl glutamaat-antagonisten meer geschikt zouden zijn voor het verminderen van verhoogde reflectieve impulsiviteit zoals gezien na cannabis toediening. Om te onderzoeken hoe men overgaat van incidenteel druggebruik naar verslaving werd een taak gebruikt die de verwachting van beloning mat. Er werd verondersteld dat aan de verminderde thalamus activiteit, die werd gezien na toediening van zowel cannabis als cocaïne, wijzigingen in de verwerking van beloning ten grondslag lagen. Dit zou uiteindelijk kunnen leiden tot een verhoogde kans op het ontwikkelen van een verslaving. Een andere factor die werd geopperd een rol te spelen in het ontwikkelen van een verslaving was impulsiviteit als karaktereigenschap. Er werd aangetoond dat personen met een hoge impulsiviteitscore een verhoogde mate van dissociatie en psychedelische ervaringen hadden. Omdat voorgaande studies een rol voor D₂-receptoren bij verhoogde impulsiviteit als karaktertrek lieten zien, werd er gesuggereerd dat de daaropvolgende overgevoeligheid voor dopamine verantwoordelijk is voor de subjectieve reactie van hoog impulsieve personen na toediening van cannabis en cocaïne. Er werd gesuggereerd dat de effecten van cannabis en cocaïne op dissociatie en psychedelische ervaringen toe konden worden geschreven aan wijzigingen in de ratio van D₁/D₂ receptoren. Tot slot werd er geconcludeerd dat verandering in de 5-HT₂ receptor, maar niet in de 5-HT₁ receptor, een effect heeft op geheugen en stemming. Dit suggereert dat de toevoeging van medicatie die de 5-HT₂ receptor stimuleert probaat zou kunnen zijn bij de behandeling van stoornissen zoals PTSS of depressie.

Kortom, de resultaten van de studies die beschreven worden in dit proefschrift zetten aan tot denken over een nieuwe benadering van de behandeling van verslaving. Bovendien worden er ideeën gepresenteerd die tot nieuw onderzoek over de etiologie en behandeling van verslaving en stemmingsstoornissen kunnen leiden.