

**Vplyv THC a CBD na schizofréniu: Systematický
prehľad
(Voľný preklad)**

Autori:

Saeed Ahmed, Robert M. Roth, Corneliu N. Stanciu, Mary F. Brunette

Publikované:

Online 23.6.2021

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8343183/>

Vplyv THC a CBD na schizofréniu: Systematický prehľad

Abstrakt

Pozadie: Ľudia so schizofréniou majú väčšiu pravdepodobnosť vzniku poruchy užívania kanabisu (CUD) a horšie výsledky užívania. Napriek tomu, že kanabis je legalizovaný na lekárske a rekreačné použitie, existuje záujem o jeho terapeutický potenciál.

Ciele: Uskutočniť systematický prehľad sumarizujúci dizajn a výsledky kontrolovaných štúdií s použitím definovaných dávok THC a CBD pri schizofrénií.

Metóda: Vyhľadávanie kľúčových slov v ôsmich online databázach literatúry identifikovalo 11 vhodných správ.

Výsledky: Jedna placebom kontrolovaná štúdia (13 stabilných pacientov bez CUD) zistila, že intravenózne podanie THC zvyšuje psychózu a zhoršuje učenie/spamätávanie. Dve správy o štúdiu funkčnej magnetickej rezonancie (fMRI) fajčeného alebo perorálneho THC u 12 abstinujúcich pacientov so schizofréniou a CUD nezistili žiadne zmeny v symptómoch a kognícii a nezistili zlepšenie funkcie mozgu v kľudovom stave v oblastiach podieľajúcich sa na funkcii odmeňovania a štandardnej režim siete. Jedna 4-týždňová štúdia u akútne psychotických hospitalizovaných pacientov bez CUD (priemerný vek 30 rokov) zistila, že 800 mg CBD je podobne účinných ako amisuprid pri zlepšovaní psychózy a kognície. Dve 6-týždňové štúdie CBD augmentácie antipsychotík u stabilných ambulantných pacientov hlásili zmiešané výsledky: CBD 600 mg nebolo účinnejšie ako placebo; CBD 1 000 mg znížilo symptómy vo vzorke, ktorá nevyklúčovala užívanie kanabisu a CUD.

Diskusia: Medzi štúdiami existuje značná heterogenita v dávke, spôsobe podávania lieku, dĺžke liečby, veku pacienta, či boli zaradení alebo vylúčení pacienti s užívaním kanabisu/CUD a či pacienti užívali antipsychotické lieky.

Záver: Nie je dostatok dôkazov o účinku THC alebo CBD na symptómy, kogníciu a neurozobrazovacie merania funkcie mozgu pri schizofrénií. V súčasnosti výskum nepodporuje odporúčanie liečebného kanabisu (THC alebo CBD) na liečbu pacientov so schizofréniou. Ďalší výskum by mal preskúmať THC a CBD pri schizofrénií s komorbidnou CUD a bez nej a zvážiť úlohu CBD pri zmierňovaní exacerbácie symptómov z THC.

Kľúčové slová: kanabis, marihuana, schizofrénia, psychóza, CBD, THC, legalizácia, fMRI

Úvod

Schizofrénia je chronická neurovývojová porucha, s ktorou sa stretáva 0,5 až 1,0 % populácie na celom svete (1 , 2). Tento stav sa zvyčajne začína v neskorej adolescencii alebo v ranej dospelosti a zahŕňa pozitívne symptómy, ako sú halucinácie, a negatívne symptómy, ako je avolícia. Kognitívne poruchy, ako napríklad poruchy pozornosti a pracovnej pamäte, sú základnými znakmi schizofrénie a bola zdokumentovaná aj zhoršená schopnosť predvídať odmenu (3). Významná úzkosť je bežná, hoci nie je hlavným príznakom schizofrénie (4 , 5). Súbežne sa vyskytujúce poruchy spojené s užívaním látok sú bežnejšie u ľudí so schizofréniou ako u bežnej populácie a kanabis je najčastejšou nelegálnou drogou, ktorú ľudia s týmto ochorením užívajú (6 – 9). Až u 43 % ľudí so schizofréniou sa rozvinie porucha užívania kanabisu (CUD) (10 – 13) v porovnaní so 6,3 % v bežnej populácii (14).

Je zaujímavé, že epidemiologické štúdie preukázali, že ťažké užívanie kanabisu v ranej adolescencii je spojené so zvýšeným rizikom rozvoja nových psychotických symptómov a porúch schizofrenického spektra (15 – 19). Bol pozorovaný vzťah medzi dávkou a odozvou, s vyšším výskytom schizofrénie zisteným u ťažkých užívateľov kanabisu v porovnaní s ľahkými užívateľmi alebo neužívateľmi kanabisu (17). Okrem toho medzi ľuďmi, ktorí majú diagnostikovanú poruchu schizofrenického spektra, pozorovacie štúdie ukázali, že rekreačné užívanie kanabisu a porucha užívania kanabisu sú spojené s horšími symptómami a priebehom ochorenia (20 – 23). Ako ďalej načrtneme nižšie, skúmanie účinkov THC a CBD, samostatne a spoločne, môže pomôcť v tejto oblasti lepšie pochopiť mechanizmus účinku účinkov kanabisu, patofyziológiu schizofrénie a či existuje nejaká terapeutická úloha pre tieto látky. zložky kanabisu u ľudí so schizofréniou s poruchami užívania kanabisu aj bez nich.

Cannabis je rod rastlín s niekoľkými druhmi obsahujúcimi viac ako 100 druhov kanabinooidov. Druhy sú šľachtené tak, aby podporovali rôzne hladiny kanabinooidov, najmä (–)- trans - A 9 - tetrahydrokanabinolu (THC) a kanabidiolu (CBD), ktoré majú rôzne účinky. THC je zodpovedné za omamné „high“ kanabisu a je pravdepodobne zložkou kanabisu, ktorá je zodpovedná za rozvoj CUD u približne 10 % užívateľov [prehľad pozri (24)]. Naproti tomu CBD zrejme nespôsobuje intoxikáciu, ani neposilňuje (25 , 26).

Kontrolované laboratórne štúdie u zdravých účastníkov preukázali, že podávanie THC má za následok akútne psychotické symptómy a prechodné kognitívne poruchy súvisiace s dávkou, vrátane pracovnej pamäte a výkonnej kontroly pozornosti, až u 50 % zdravých jedincov (27), a na prehľad pozri (28). Niektoré štúdie ukazujú vplyv dávky na psychózu [napr. (27)]. Ukázalo sa, že predbežná liečba CBD zmierňuje takéto symptómy a poruchy vyvolané THC (29 – 32), ale nie pozitívne a posilňujúce účinky (26). Najmä obsah THC v typickom pouličnom kanabise vzrástol z ~4% v roku 1995 na ~12% v roku 2014 (33) a pomer CBD k THC sa u mnohých kmeňov znížil takmer na nulu, hoci sú dostupné aj kmene s vysokým obsahom CBD (34). THC a CBD sa používajú na vytváranie rôznych produktov s vysokou účinnosťou na predaj, najmä v oblastiach, kde je liečivé a rekreačné kanabis legálne. Ľahko dostupné rekreačné kanabis s vysokým obsahom THC má teda silný potenciál spôsobiť negatívne účinky.

Hoci užívanie rekreačného kanabisu (predpokladá sa, že má vysoký obsah THC a nízky obsah CBD) bolo spojené s horšími výsledkami pri schizofrénii, viaceré kazuistiky naznačili, že samotné CBD môže byť

prospešné pri liečbe psychózy (35 , 36). Najnovšia prierezová správa naznačila, že užívanie kanabisu s vysokým obsahom CBD bolo spojené s výrazne nižšími psychotickými symptómami u pacientov so schizofróniou (32). Výskum využívajúci zvieracie modely skúmajúce antipsychotické vlastnosti CBD zistil, že CBD vedie k behaviorálnym reakciám podobným reakciám na atypické antipsychotické liečivo (35), čo prispieva k záujmu o testovanie CBD na jeho schopnosť zlepšovať symptómy u pacientov so schizofróniou.

Keďže Kanada a časti USA legalizovali kanabis na rekreačné (16 štátov od roku 2021) alebo lekárske (12 štátov od roku 2021) účely (37), produkcia a predaj kanabisu raketovo vzrástli a verejnosť čoraz viac vníma kanabis skôr ako užitočný, než škodlivý. Nedávne prieskumy ukázali, že takmer polovica Američanov uviedla, že verí, že kanabis môže poskytnúť úľavu od úzkosti a depresie (38). Preto v oblastiach, kde je kanabis legálny na rekreačné alebo lekárske použitie, veľa ľudí hľadá kanabis na riešenie problémov duševného zdravia. Napríklad v jednej správe z USA viac ako tretina ľudí, ktorí užívali liečebný kanabis, uviedla, že ho používajú na zníženie úzkosti (39) a niekoľko kanadských štúdií uviedlo, že kanabis bol široko používaný na liečbu úzkosti, depresie a spánku (40 , 41), čo sú symptómy bežné v celom rade stavov duševného zdravia, vrátane psychotických porúch (42).

Keďže sa teda zainteresované strany čoraz viac zaujímajú o možné terapeutické účinky kanabisu, potrebujú spoľahlivé informácie o účinkoch THC a CBD, najmä medzi zraniteľnými skupinami obyvateľstva, ako sú ľudia so schizofróniou. Niekoľko predchádzajúcich recenzií sa zaoberalo účinkami THC alebo CBD u ľudí so schizofróniou (43 – 50). Snažili sme sa poskytnúť aktualizovaný prehľad, ako aj podrobný a kritický prehľad literatúry vrátane štúdií CBD a THC posudzovaných spoločne, ako aj kritický prehľad výskumných metód, kvality výskumu a priamosti dôkazov pre každý z nich. štúdium (51), so zameraním na randomizované kontrolované štúdie (RCT), keďže poskytujú najvyššiu úroveň dôkazov. Tento prehľad preto poskytuje prehľad doterajších dôkazov o potenciálnych výhodách a škodách THC a/alebo CBD pri schizofrónii. Uskutočnili sme systematický prehľad publikovaných prospektívnych, kontrolovaných štúdií testujúcich vplyv THC a/alebo CBD na symptómy, kogníciu a neuroimagingové merania funkcie mozgu u ľudí s poruchami schizofrenického spektra.

Metodológia

Zdroj informácií a vyhľadávanie

Rešerše v literatúre pomocou PubMed/MEDLINE, PsycINFO, PsycARTICLES, CINAHL, EMBASE, Scopus, Cochrane a Academic One File sa vykonali pre články v anglickom jazyku publikované medzi 1. januárom 1970 a 15. júnom 2021. Hľadané výrazy zahŕňali: „cannabidiol AND schizo * “; „kanabidiol A psycho * “; „CBD A schizo * “; „CBD A psycho * “; „tetrahydrokanabinol A schizo * “; „tetrahydrokanabinol A psycho * “; „THC A schizo * “; „THC A psycho *.“ Okrem toho sme preskúmali nedávne recenzované vedecké prehľady literatúry o kanabinoidech a psychóze, ako aj referenčné časti článkov zozbieraných z online vyhľadávania literatúry, kde nájdete ďalšie relevantné články.

Kritériá zahrnutia a vylúčenia

Zvažovali sa všetky štúdie uvádzajúce prospektívne RCT testujúce špecifické dávky kanabisu z celej rastliny, CBD, THC alebo oboch zlúčenín v porovnaní s placebom alebo kontrolným stavom so štandardizovaným hodnotením symptómov psychózy, kognitívnych funkcií a/alebo neuroimagingu u

ľudí s poruchami schizofrenického spektra. Akceptovala sa akákoľvek komerčne dostupná alebo syntetická formulácia THC alebo CBD, ako aj akýkoľvek spôsob podávania počas akéhokoľvek časového obdobia. Vek, pohlavie a rasa/etnická príslušnosť neboli zahrnuté do výberových kritérií. Vylúčili sme prierezné štúdie, pozorovacie štúdie bez kontrolného stavu, štúdie skúmajúce kanabis, ktorý nepoužíval špecifikovanú dávku THC a/alebo CBD, CBD používané pri iných psychiatrických ochoreniach ako schizofrénia, práce nepísané v angličtine; štúdie, ktoré neuvádzajú pôvodný výskum,

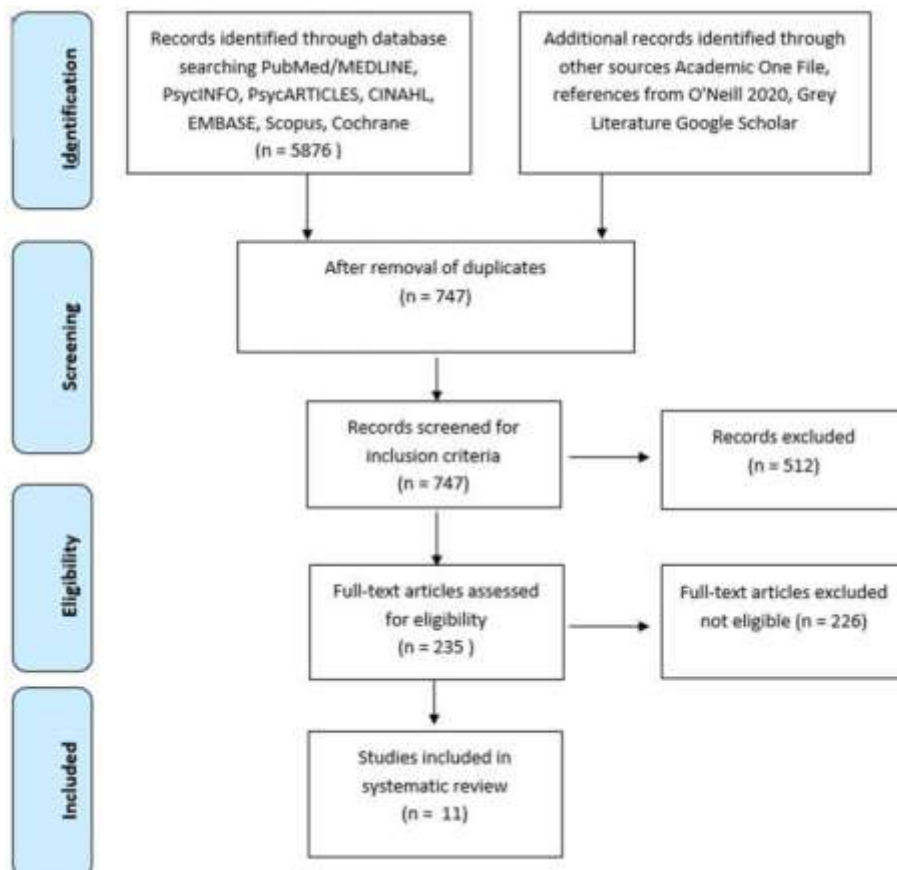
Hodnotenie kvality štúdie

Po výbere štúdií sme vykonali hodnotenie kvality štúdie pomocou kontrolného zoznamu pre „stupeň hodnotenia odporúčaní, hodnotenia, vývoja a hodnotenia (GRADE“ (51). GRADE je široko používaný, transparentný klasifikačný systém na hodnotenie kvality výskumu. a vypracovanie súhrnov dôkazov, ktoré poskytujú systematický prístup k vytváraniu odporúčaní klinickej praxe (52 – 54).Použili sme dve kategórie: kvalita štúdie/riziko skreslenia a priamosť/nepriamosť dôkazov.

Výsledky

Výber štúdia

Prvotné vyhľadávanie prinieslo 6 003 správ. Po odstránení duplikátov boli štúdie skrínované na základe názvov, výsledkom čoho bolo zahrnutie 722 citácií. Abstrakty sa potom skrínovali, čo viedlo k vylúčeniu 512 citácií. Zostávajúce práce (235) posúdili z hľadiska vhodnosti dvaja autori (CNS a SA). Akékoľvek nezhody boli sprostredkované tretím recenzentom (MB). Celkovo 226 prác nespĺnilo kritériá zaradenia, výsledkom čoho bolo 11 článkov v plnom znení, ktoré splnili kritériá zaradenia. Kroky výberu sú zobrazené vpostava 1.



Charakteristika štúdií CBD

Štyri RCT (uvedené v šiestich prácach) splnili kritériá zaradenia/vylúčenia. Tri boli longitudinálne liečebné štúdie, ktoré trvali 4 až 6 týždňov (59 , 61 , 62), a jedna bola jednodávková laboratórna štúdia uvedená v dvoch prácach, ktoré využívali funkčnú magnetickú rezonanciu (fMRI) (63) a protónovú magnetickú rezonančnú spektroskopiu (¹H -MRS) (64). Zahrnuli sme aj jedno sedenie, nerandomizovanú, vyváženú štúdiu hodnotiacu kogníciu (58) a placebo kontrolovanú sériu prípadov krížovej liečby troch pacientov (35). Štyri z týchto RCT hodnotili CBD vs. placebo pre antipsychotickú augmentáciu (58 , 61 – 64), zatiaľ čo ďalší porovnával CBD s amisulpridom u akútne chorých pacientov bez antipsychotík po dobu najmenej 3 dní, čo bolo uvedené v dvoch prácach (59 , 60).

Celkovo bolo vyšetrených 152 stabilných ambulantných pacientov a 45 akútne psychotických hospitalizovaných pacientov so schizofréniou schizofreniformnou alebo krátkou psychotickou poruchou. Veľkosť vzoriek sa pohybovala od 15 (63) do 28 (58) v laboratórnych štúdiách s jednou dávkou a 36 až 88 v dlhodobých klinických štúdiách (59 , 61 , 62). Štúdie CBD mali heterogénne študijné vzorky a návrhy štúdií, ktoré sú uvedené nižšie.

Pokiaľ ide o demografiu, niekoľko štúdií malo vzorky mladých dospelých s priemerným vekom pod 30 rokov (35 , 59 , 60 , 63 , 64) a dve štúdie uvádzali priemerný vek pacientov vo veku 40 rokov. Väčšina účastníkov (58 – 89 %) boli muži. Zatiaľ čo väčšina účastníkov bola v dvoch štúdiách identifikovaná ako beloch/kaukazská (61 , 62), ostatné štyri práce neuviedli rasu/etnickú príslušnosť ich vzoriek.

Do dvoch štúdií boli zaradení ambulantní pacienti užívajúci lieky, ktorí mali chronické ochorenie (58 , 61 , 62), do jednej boli zaradení pacienti užívajúci lieky, ktorí boli do 5 rokov od začiatku ochorenia (63 , 64). Dve štúdie zahŕňali chronických pacientov, ktorí boli v čase účasti akútne psychotickí hospitalizovaní pacienti (35 , 59 , 60), a títo pacienti iniciovali skúšanie antipsychotických liekov. Zdá sa, že jedna štúdia zahŕňala zmiešanú vzorku ambulantných pacientov užívajúcich alebo neužívajúcich antipsychotické lieky (58).

Tri štúdie vylúčili účastníkov s poruchami v súvislosti s užívaním kanabisu, alkoholu a iných látok (58 – 61), ale iba jedna použila na overenie v tomto procese testy na drogy v moči (59). Dve štúdie umožnili užívanie kanabisu počas pokusu (62 – 64). Jedna z týchto dvoch štúdií vylúčila pacientov spíňajúcich kritériá pre súčasnú diagnózu závislosti od alkoholu alebo látok alebo pozitívny skrining drog, ale umožnila súčasné užívanie CUD a kanabisu pred a počas štúdie (63 , 64). Jedna štúdia nevylúčila osoby s anamnézou užívania alkoholu alebo návykových látok a počas štúdie bolo povolené používanie všetkých látok (62). Séria prípadov neposkytla žiadne informácie týkajúce sa zaradenia/vylúčenia osôb s poruchou užívania alkoholu alebo návykových látok v anamnéze (35). Užívanie nikotínu vo všeobecnosti nebolo vylúčené, ale iba jedna štúdia uvádzala fajčenie (61).

Dávka a trvanie liečby CBD sa v rámci štúdií značne líšili. Dávka CBD sa pohybovala od 300 mg do 1 280 mg/deň. Tri RCT a séria prípadov poskytli denné dávky počas 4 až 6 týždňov (35 , 59 – 62). Dvaja podali jednu dávku (58 , 63 , 64).

Výsledky zahŕňali symptómy, vedľajšie účinky, kogníciu, 1H-MRS a aktiváciu mozgu meranú pomocou fMRI. Klinické symptómy sa najčastejšie hodnotili pomocou škály Brief Psychiatric Rating Scale [BPRS (65)] a škály pozitívnych a negatívnych symptómov [PANSS (66)]. Účinky CBD na klinické symptómy zaznamenalo päť štúdií (35 , 59 , 61 – 63). Vedľajšie účinky boli hodnotené v týchto piatich štúdiách. Motorické vedľajšie účinky sa bežne hodnotili pomocou meraní, ako je Barnesova škála Akatízie [BAS (67)], škála Simpson Angus [SAS (68)] a škála abnormálnych mimovoľných pohybov [CIELE (69)]. Kognícia bola hodnotená v piatich štúdiách (58 , 60 – 63) s rôznymi opatreniami a tri zahŕňali laboratórne testy (59 , 60 , 62 , 63). Jedna štúdia hodnotila účinky CBD na aktiváciu fMRI počas úlohy verbálneho učenia a pamäte (63) a 1H-MRS na meranie hladín glutamátu v ľavom hipokampe (64). Príležitostne sa používali rôzne iné merania, ako napríklad hmotnosť (59 , 62) a vodivosť pokožky (58).

Charakteristika štúdií THC

Iba tri publikácie uvádzajú účinky THC u pacientov so schizofréniou (55 – 57); dve skúmajúce rôzne analýzy dát z tej istej štúdie (56 , 57). Tieto štúdie zahŕňali celkovo 25 stabilných, medikovaných ambulantných pacientov s chronickou schizofréniou, priemerný vek pacientov 32,2 (57) a 44,5 (55). Podiel mužov sa pohyboval od 58,3 % (56 , 57) do 76,9 % (55). Rasové zloženie sa líšilo, pričom podiel identifikujúci sa ako kaukazský sa pohyboval od 46 % (55) do 100 % (56 , 57).

Jedna štúdia vylúčila všetky poruchy spojené s užívaním látok okrem nikotínu a kofeínu (55), zatiaľ čo druhá (56 , 57) výslovne zahŕňala CUD. Účastníci štúdie D'Souza (55) boli povinní zdržať sa kofeínových nápojov, alkoholu a nezákonných látok od 2 týždňov pred začiatkom testovania až do ukončenia štúdie, čo sa overilo prostredníctvom vlastnej správy a skríningu drog v moči. Na rozdiel od toho štúdie Fisher a Whitfield-Gabrieli vyžadovali, aby pacienti spĺňali kritériá pre zneužívanie a/alebo závislosť od kanabisu a látku užili v priebehu posledného mesiaca. Pacienti sa potom najmenej 7 dní pred testovaním zdržali všetkých látok s prípadnými posilňovačmi s výnimkou nikotínu a kofeínu, čo bolo overené pomocou metódy Timeline Follow Back (70), skríninom liekov v moči a zmenami v kvantitatívnom THC v moči, aby sa zaistilo abstinencia.

Dávka THC a spôsob podávania sa v týchto štúdiách líšili. Jeden použil jednu dávku 2,5 mg a 5 mg THC podaných intravenózne v rôznych sedeniach (55). Pacienti v štúdiách Fishera a spol. a Whitfield-Gabrieli a kol. buď vyfajčili jednu dávku cigariet s 3,6 % THC, alebo pri jednej príležitosti užili 15 mg perorálne THC.

Všetky tri štúdie hodnotili účinky THC na symptómy pomocou PANSS, ako aj zmeny v pociete „povznesenej nálady“ a iných symptómov, ako je „panika“ pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS). Fisher a kol. a Whitfield-Gabrieli a kol. zahŕňali aj formálne opatrenia na stiahnutie kanabisu a túžbu po kanabise. Štúdie zahŕňali merania kognície a dve správy použili fMRI na posúdenie aktivácie mozgu počas pokojového stavu (56 , 57 , 63). Všetky štúdie odoberali vzorky krvi na posúdenie plazmatického THC, zatiaľ čo jedna tiež odoberala kortizol a prolaktín (55).

Súhrny štúdií

Účinky THC pri schizofrénii

Jedna dvojito zaslepená RCT hodnotila účinky intravenózneho THC 2,5 a 5 mg oproti placebo u 13 stabilných abstinujúcich ambulantných pacientov so schizofróniou alebo schizoafektívnou poruchou bez akejkolvek poruchy užívania látok, ktorí boli stabilní na antipsychotike. Výsledky boli porovnané s 22 zdravými účastníkmi, ktorí dokončili podobný protokol (27). Účastníci dostali študijný liek počas troch sedení, oddelených aspoň 1 týždňom. Pred začatím testovania až do ukončenia štúdie sa vyžadovala abstinencia od nápojov obsahujúcich kofeín, alkoholu a nezákonných drog od 2 týždňov, čo sa overilo prostredníctvom vlastnej správy a skriningom moču na nezákonné drogy. Symptómy a kognitívne testovanie sa ukončilo 10 a 30 minút po infúzii. THC viedlo k zhoršeniu pozitívnych symptómov (80 % pacientov malo skóre subskály PANNS zhoršené najmenej o 3 body pri dávke 2,5 mg). Verbálne učenie a spomínanie sa tiež zhoršili a tieto zmeny boli výraznejšie pre skupinu pacientov v porovnaní so zdravými účastníkmi. Účinky na pozitívne symptómy sa nelíšili podľa dávky, zatiaľ čo účinok dávky bol na učenie a zapamätanie. THC tiež zhoršilo negatívne symptómy, perцепčné zmeny a pohybové symptómy súvisiace s lekárom a sebou samým (skóre AIMS a akatízie). THC zvýšilo plazmatický prolaktín a kortizol viac ako placebo. Požiadavka abstinencie od fajčenia počas testovacieho dňa mohla mať za následok exacerbáciu symptómov spojenú s odvykaním od nikotínu.

Boli publikované dve správy zo štúdie hodnotiacej účinok perorálneho THC 15 mg alebo údeného THC z 3,6% NIDA kľbu na symptómy, kogníciu a mozgové obvody pomocou fMRI (56 , 57). Bolo hodnotených 12 stabilných, liečených, abstinujúcich ambulantných pacientov so schizofróniou a CUD, na rozdiel od štúdie D'Souza, v ktorej bola CUD vylúčená. Závislosť od alkoholu a iné poruchy spojené s užívaním nelegálnych látok boli vylúčené. Pacienti abstinovali od látok, s výnimkou nikotínu a kofeínu, najmenej 7 dní pred dňami skenovania magnetickou rezonanciou, čo sa overilo prostredníctvom vlastného hlásenia, skriningu liekov v moči a kvantitatívneho testovania trikrát týždenne. Fajčiari tabaku fajčili cigaretu 90 minút pred skenovaním. Pacienti absolvovali dve sedenia skenovania fMRI s odstupom aspoň 1 týždňa. Prvá (základná) relácia bola dokončená bez farmakologickej manipulácie. Počas druhého (drogového) sedenia boli pacienti randomizovaní buď na fajčenie kanabisovej cigarety s 3,6 % THC pomocou zariadenia MRI kompatibilného s vodnou fajkou bezprostredne pred skenovaním (n = 6), alebo užite kapsulu 15 mg THC 3 hodiny pred skenovaním (n = 6). Skupina 12 zdravých kontrol tiež absolvovala dve skenovacie sedenia.

Výsledky tejto štúdie boli publikované v dvoch správach. V prvej správe (56), na začiatku pacienti vykazovali zníženú funkčnú konektivitu v pokojovom stave medzi oblasťou semien bilaterálneho nucleus accumbens (NAc) a prefrontálnymi kortikálnymi oblasťami zapojenými do spracovania odmien (tj predná prefrontálna kôra, orbitofrontálna kôra a ventrálne predná cingulárna kôra), ako aj dorzolaterálne prefrontálne a premotorické kôry, ostrovček a parahipokampálny gyrus. Iba jedna oblasť vo vizuálnej kôre vykazovala väčšiu konektivitu s NAc u pacientov ako kontroly. Údené aj perorálne THC zvýšili konektivitu medzi accumbens a prefrontálnymi oblasťami, s väčšou konektivitou spojenou s vyššou hladinou THC v plazme v kombinovanej vzorke pacienta (tj fajčený kanabis a perorálne THC). THC nebolo spojené so zmenami symptómov alebo kognície, ale skóre nebolo zahrnuté v práci. Chuť na kanabis a abstinénčné príznaky sa u týchto abstinujúcich účastníkov tiež nezmenili s THC v porovnaní s placebo, ale skóre tiež nebolo hlásené. Okrem toho nebol pozorovaný žiadny vzťah medzi konektivitou a hodnotením pacienta ako vysoká, páči sa mi a túžba. Autori interpretovali tieto zistenia tak, aby boli v súlade s hypotézou, že obvod odmeňovania je narušený pri

schizofrénii a CUD a že zmiernením tohto narušenia môže mať nízka dávka THC potenciál znížiť užívanie kanabisu v tejto populácii.

V ďalších analýzach Whitfield-Gabrieli et al. (57) skúmali konektivitu siete v predvolenom režime (DMN) u 12 pacientov opísaných vyššie. Na začiatku, v porovnaní so zdravou skupinou, pacienti vykazovali hyperkonektivitu DMN, ktorá korelovala s vyššou závažnosťou pozitívnych symptómov PANSS, ako aj zníženú antikoreláciu medzi DMN a výkonnou kontrolnou sieťou (ECN). THC viedlo k zníženiu tejto hyperkonektivity a zvýšeniu antikorelácie DMN-ECN. Okrem toho silnejšia antikorelácia medzi DMN a ECN bola spojená s lepším výkonom pri úlohe verbálnej pracovnej pamäte u zdravých, ale nie v skupine pacientov na začiatku, a táto asociácia sa objavila v skupine pacientov po podaní THC. Autori interpretovali svoje zistenia tak, aby naznačovali možný efekt dávky, pričom nižšia dávka THC poskytuje benefit, zlepšuje funkciu okruhu,

Silné a slabé stránky štúdie THC

Dostupné sú len dve kontrolované štúdie uvedené v troch dokumentoch. Obe štúdie majú mnoho silných stránok vrátane použitia placebo kontrol, starostlivého merania predchádzajúcej expozície THC a porovnávacej skupiny zdravých kontrol, ako je uvedené vstôl 1. Okrem toho D'Souza et al. v štúdiu (55) sa použili dve dávky THC, čo poskytlo test účinku dávky. Iba Whitfield-Gabrieli et al. (57) štúdia hlásila hladiny THC v sére, čím sa potvrdilo mierne zvýšenie, ktoré zodpovedalo stratégii dávkovania štúdie. Obe štúdie mali malú veľkosť vzorky, čo pravdepodobne obmedzovalo ich schopnosť odhaliť malé účinky. Dve publikácie štúdie fMRI jasne neopísali proces randomizácie, potenciál pre zaujatosť, ani neuviedli skóre symptómov alebo kognitívnych meraní, takže dôkazy boli nepriame, ani štúdia neuvádzala žiadne špecifické vedľajšie účinky (Tabuľky 1,,22).

Účinky CBD pri schizofrénii

V skorej sérii prípadov kríženia placebo-CBD-olanzapín Zuardi et al. (35) hodnotili účinky CBD na symptómy a vedľajšie účinky u troch mužských hospitalizovaných pacientov so schizofréniou odolnou voči liečbe. Pacienti najskôr dostávali placebo počas 5 dní, potom CBD v dňoch 6 až 35, titrované od 40 do 1 280 mg/deň. Na 36. deň bolo CBD na ďalších 5 dní nahradené placebom a potom olanzapínom na 15 dní. Symptómy sa systematicky hodnotili počas každého liečebného obdobia. U jedného pacienta bola CBD spojená s trendom k zlepšeniu symptómov (BPRS všeobecné, pozitívne a negatívne symptómy) pri dávke 1 280 mg/deň a symptómy sa zhoršili po prerušení liečby. Druhý pacient nevykazoval žiadny prospech z CBD, hoci negatívne symptómy sa po prerušení zhoršili. Tretí pacient vykazoval „veľmi minimálne zlepšenie“ symptómov. Poznanie nebolo hodnotené.

Hallak a kol. (58) skúmali účinky CBD 300 alebo 600 mg vs. placebo na selektívnu pozornosť a elektrodermálnu odpoveď u 28 ambulantných pacientov so schizofréniou pomocou opakovaného sedenia, nerandomizovaného dizajnu. Účastníci boli hodnotení pomocou testu Stroop Color Word Test na posúdenie selektívnej pozornosti, ako aj psychofyziológického hodnotenia vodivosti kože, vzhľadom na predchádzajúci výskum naznačujúci, že horšia selektívna pozornosť je spojená s nízkou elektrodermálnou citlivosťou u pacientov so schizofréniou (71). Subjekty boli hodnotené v dvoch sedeniach s odstupom 1 mesiaca, pričom študovaný liek na druhom sedení, v ktorom boli účastníci rozdelení do troch skupín podľa veku, pohlavia, rokov vzdelania a profilu symptómov. Každá skupina dostala jednu dávku placebo alebo buď 300 alebo 600 mg CBD a po 1 hodine dokončila Stroopov test

a hodnotenie vodivosti pokožky. Na rozdiel od predpokladaných účinkov, skupina 600 mg CBD urobila viac chýb v podmienkach interferencie Stroop Color Word Test ako ostatné dve skupiny, čo odrážalo horšiu selektívnu pozornosť. Okrem toho, zatiaľ čo skupiny s placebom a 300 mg CBD zlepšili výkon na druhej relácii v porovnaní s prvou reláciou, skupina s 600 mg CBD nie. Psychiatrické symptómy neboli hlásené. Táto štúdia bola obmedzená veľmi malou veľkosťou a testovanie mohlo byť vykonané pred úplnou absorpciou CBD.

Leweke a kol. (59 , 60) vykonali 4-týždňovú, dvojito zaslepenú, paralelnú skupinu non-inferiority RCT CBD vs. amisulpridu 800 mg v štyroch rozdelených dávkach medzi 42 akútne psychotických hospitalizovaných pacientov so schizofréniou a bez poruchy užívania látok. Po najmenej 3 dňoch bez antipsychotík pacienti dostali buď CBD alebo amisulprid, titrovali sa počas 1 týždňa a udržiavali na 800 mg počas ďalších 3 týždňov. Symptómy (pozitívne, negatívne a celkové), uvedené v správe z roku 2012, sa zlepšili v oboch skupinách, vrátane 30-bodového zníženia celkového skóre symptómov PANSS a približne deväťbodového zníženia pozitívnych symptómov do 4-týždňového koncového bodu. Neexistoval žiadny skupinový rozdiel v zlepšení symptómov, čo naznačuje, že CBD má antipsychotický účinok podobný amisulpridu, hoci test non-inferiority nedosiahol významnosť (59). Výsledky zo série kognitívnych testov podávaných pred a po liečbe, uvedené v správe z roku 2021, ukázali, že obe skupiny preukázali zlepšenie vizuálnej pamäte a rýchlosti spracovania. Skupina CBD sa zlepšila iba v trvalej pozornosti a vizuomotorickej koordinácii, zatiaľ čo skupina s amisulpridom sa zlepšila v pracovnej pamäti. Tieto kognitívne zistenia však po korekcii pre viacnásobné porovnania neboli štatisticky významné (60). CBD bola dobre tolerovaná a spojená s menším počtom extrapyramídových symptómov, menším prírastkom hmotnosti a nižším zvýšením prolaktínu ako amisulprid (60). Okrem toho sa hladiny anandamidu v sére zvýšili viac medzi pacientmi liečenými CBD ako amisulpridom a rozsah zvýšenia súvisel so zlepšením celkového skóre PANSS v skupine CBD, ale nie v skupine s amisulpridom. Toto zistenie bolo interpretované tak, že naznačuje súvislosť medzi antipsychotickým účinkom CBD a inhibíciou degradácie anandamidu (72). Hladiny anandamidu a skóre PANSS nekorelovali s kognitívnym výkonom. Autori interpretovali toto zistenie tak, že naznačuje odlišný mechanizmus účinku CBD na kogníciu. Liečebné skupiny boli malé a štúdia bola nedostatočná kvôli problémom so zápisom.

Dve 6-týždňové, placebom kontrolované štúdie hodnotili účinnosť CBD augmentácie antipsychotík. V prvom Boggs a kolegovia (61) vykonali 6-týždňovú, dvojito zaslepenú, paralelnú skupinovú RCT CBD 300 mg BID vs. placebo medzi 36 ambulantnými pacientmi s chronickou schizofréniou a žiadnou poruchou užívania látok za posledné 3 mesiace na stabilnej dávke antipsychotickej medikácie. Priemerný vek bol 48 rokov. Psychotické symptómy sa časom znížili, ale zlepšenie sa medzi jednotlivými stavmi liečby nelíšilo (skóre pozitívnych symptómov PANSS sa zlepšilo o 2–3 body). Na rozdiel od smeru predpokladaného účinku skupina s placebom vykazovala malé zlepšenia v zloženom skóre MCCB, ako aj v skóre domény uvažovania a riešenia problémov. Sedácia bola väčšia (20 % oproti 5 %) a gastrointestinálne symptómy boli menej časté (33,3 % oproti 55,5 %) v skupine CBD.

V druhej 6-týždňovej augmentačnej skúške McGuire a kolegovia (62) vykonali 6-týždňovú dvojito zaslepenú RCT paralelnej skupiny vyššej dávky CBD (500 mg BID) v porovnaní s placebom medzi väčšou skupinou, 88 pacientmi s poruchami schizofrenického spektra, priemerný vek 41 rokov, ktorí boli stabilní pri aspoň čiastočnej odpovedi na antipsychotickú liečbu. Okrem použitia vyššej dávky CBD sa táto štúdia líšila od predchádzajúcej štúdie v tom, že porucha užívania látky nebola vylučujúca a

užívanie alkoholu, kanabisu alebo iných nezákonných látok nebolo počas štúdie zakázané, ale porucha užívania látky DSM-5 diagnóza nebola hlásená. Na začiatku malo iba 2,3 % v skupine CBD a 4,4 % v skupine s placebom THC-positívny test moču, čo naznačuje, že väčšina účastníkov nebola pred štúdiou pravidelnými užívateľmi kanabisu. Hladiny CBD v sére boli pozitívne u všetkých účastníkov v skupine CBD na konci štúdie, čo naznačuje primerané dodržiavanie. Po 6-týždňovej liečebnej fáze v porovnaní s placebom skupina CBD vykazovala väčšie zlepšenie pozitívnych symptómov (zníženie o 3,2 vs. 1,7 bodu) a bolo pravdepodobnejšie, že ich ošetrojúci lekár ohodnotí ako zlepšenie. Celková zmena skóre PANSS sa medzi skupinami významne nelíšila (7,9 vs. 8,9 bodu). Trendy boli tiež pozorované pre kogníciu (kompozitné skóre a doména výkonnej funkcie), ako aj malé, ale významné zlepšenie motorickej rýchlosti. Hoci informácie o užívaní látok v priebehu štúdie vo všeobecnosti neboli poskytnuté, autori uviedli, že jeden pacient v skupine CBD bol na začiatku závislý od kanabisu a počas štúdie nezmenil svoj spôsob užívania, a ďalší v skupine CBD bol závislý od alkoholu na začiatku liečby, ale nie na konci liečby. CBD bolo dobre tolerované, ale na rozdiel od Boggsovej štúdie vyššie, účastníci CBD nehlásili ospalosť (0 % oproti 6,7 %) a mali väčšiu pravdepodobnosť gastrointestinálnych vedľajších účinkov ako placebo skupina (18,6 % oproti 6,7 %). Pretože účastníci užívajúci THC neboli vylúčení a miery užívania THC sa v priebehu času systematicky nehodnotili, nebolo možné vylúčiť interakciu medzi užívaním kanabisu alebo iných látok počas štúdie a účinkom CBD na symptómy. 7 %). Pretože účastníci užívajúci THC neboli vylúčení a miery užívania THC sa v priebehu času systematicky nehodnotili, nebolo možné vylúčiť interakciu medzi užívaním kanabisu alebo iných látok počas štúdie a účinkom CBD na symptómy. 7 %).

O'Neill a kol. (63 , 64) hodnotili účinok jednej dávky augmentácie s CBD 600 mg vs. placebo na symptómy, fMRI hodnotenia aktivácie mediotemporálneho a prefrontálneho kortexu (predovšetkým stredného frontálneho a dolného frontálneho gyru), ako aj mediotemporálno-striatálneho funkčného konektivity počas verbálneho vybavovania a 1Hodnotenie H-MRS hladiny glutamátu v hipokampe (ktoré bolo korigované na obsah mozgovomiechového moku v hipokampálnej oblasti záujmu). Študovali 13 ambulantne liečených pacientov so schizofréniou (do 5 rokov od nástupu ochorenia; priemerný vek 28), v dvojito zaslepenom, opakovanom, skríženom dizajne v rámci jedného subjektu. Pacienti s CUD boli povolení, zatiaľ čo závislosť od alkoholu a iných látok bola vylúčená, rovnako ako tí, ktorí boli intoxikovaní alebo mali v deň skenovania pozitívny skrining drog v moči na iné drogy. Viac ako polovica (57,1 %) pacientov užívala kanabis. Devätnásť účastníkov zdravého porovnávania (HC) tiež absolvovalo dve sedenia, ale bez podania lieku pre štúdiu fMRI.

CBD súviselo s trendom smerom k zníženému strednému celkovému skóre PANSS, ale nie so zmenami v stavovej úzkosti alebo verbálnych párových pridružených učebných úloh. V porovnaní so zdravou skupinou mali pacienti abnormálnu aktiváciu v prefrontálnej oblasti počas kódovania, zatiaľ čo počas pripomenutia mali abnormálnu prefrontálnu a mediotemporálnu aktiváciu, ako aj väčšiu hipokampálno-striatálnu funkčnú konektivitu. CBD čiastočne normalizovalo aktivácie v týchto oblastiach, ako aj znížilo hipokampálno-striatálnu funkčnú hyperkonektivitu. Výskumníci interpretovali svoje zistenia tak, že naznačujú, že zmeny v týchto oblastiach sú základom antipsychotických účinkov CBD.

Okrem toho v následnej správe O'Neill et al. (64) pozorovali významné zvýšenie hladín glutamátu v ľavom hipokampe v skupine CBD v porovnaní s placebom. Neboli pozorované žiadne skupinové rozdiely pre hladiny iných metabolitov vrátane glutamátu-glutamínu, myoinozitolu, N-acetylaspartátu a glycerofosfocholínu. Multivariabilný model upravený pre základné skóre PANSS preukázal významný inverzný prediktívny vzťah medzi hladinami glutamátu, ale nie stavom CBD, a celkovým skóre PANSS. Autori interpretovali tieto zistenia tak, že podporujú možnosť, že CBD môže vyvolať antipsychotický účinok prostredníctvom modulácie hladín glutamátu v hipokampe.

Vzorka štúdie bola malá, ale autori poskytli výpočet výkonu naznačujúci primeraný výkon pre štúdiu fMRI. Návrh zahŕňal primeraný čas na absorpciu CBD, čo umožnilo detekciu účinku lieku. Avšak, pretože polovica účastníkov užívala rekreačný kanabis, autori nedokázali určiť, či zlepšenia spojené s CBD boli spôsobené zmierňovaním porúch vyvolaných THC v porovnaní s poruchami základnými pre schizofréniu.

Štúdia silných a slabých stránok CBD

Všetkých päť štúdií malo značnú silu s prospektívnym náhodným priradením, kontrolným alebo porovnávacím stavom a systematickým hodnotením symptómov a/alebo kognície. 4 a 6-týždňové štúdie tiež starostlivo merali vplyv na pohybové poruchy a nepriaznivé účinky. V štúdiách s jednou dávkou nemusela jedna štúdia zahŕňať primeraný čas na absorpciu perorálneho CBD. Rôzne charakteristiky vzorky (vek, prítomnosť CUD alebo nedávne užívanie kanabisu), rozdielna dávka CBD, trvanie liečby, výsledky a načasovanie hodnotení by mohli prispieť k heterogenite zistení. Pozoruhodným bodom heterogenity dizajnu štúdie je zahrnutie alebo vylúčenie CUD a/alebo užívania kanabisu počas štúdie; obe štúdie s pozitívnymi nálezmi nevynechali účastníkov s CUD. Malá veľkosť vzoriek týchto štúdií obmedzovala schopnosť odhaliť malé až stredné účinky. Štúdia Boggs jasne neopísala proces randomizácie a financovanie niektorých z týchto štúdií farmaceutickými spoločnosťami by mohlo prispieť určitým potenciálom k skresleniu zistení (Tabuľka 2).

Diskusia

THC, psychotické symptómy, kognícia a nežiaduce účinky

Kontrolovaný laboratórny výskum doteraz používal heterogónnu metodológiu a uvádzal rôzne zistenia. Štúdia D'Souza, ktorá bola starostlivo navrhnutá tak, aby zhodnotila symptómy, zdokumentovala zvýšené pozitívne, negatívne a celkové symptómy psychózy, ako aj zhoršenú kogníciu pri intravenóznom podaní THC pacientom so schizofréniou. Zatiaľ čo pre učenie a zapamätanie bol jasný efekt dávky, u pozitívnych symptómov nebol jasný efekt dávky (55). Tieto výsledky sú v súlade so zisteniami u zdravých jedincov, kde 15 štúdií preukázalo, že THC môže u mnohých ľudí vyvolať psychózu (28).

Na rozdiel od toho, druhá štúdia, ktorá zahŕňala pacientov so schizofréniou so súčasne sa vyskytujúcou CUD, nezaznamenala zmeny symptómov pri podávaní miernej dávky perorálneho a fajčeného THC; THC významne zvýšilo THC v sére a viedlo k trendu k tachykardii, ako sa očakávalo. Táto štúdia preukázala, že THC znížilo pokojovú funkčnú hyperkonektivitu v oblastiach DMN a zlepšilo DMN-ECN antikoreláciu v mozgových okruhoch spojených so symptomatológiou schizofrénie (57), čo je účinok, ktorý je opačný, ako by sa dalo očakávať, keby THC zhoršilo psychózu.

Hyperkonektivita DMN bola hlásená u medikovaných (73) a neliečených pacientov so schizofréniou (74), ktorí nemajú CUD. Znížená zistená antikorelácia DMN-ECN bola zdokumentovaná aj u pacientov bez predchádzajúcej liečby (74 – 76) a chronických pacientov užívajúcich lieky (73 , 77 , 78). Autori teda tvrdili, že tieto abnormality môžu byť hlavnými znakmi schizofrénie. Interpretovali svoje zistenia tak, že naznačujú, že THC môže mať dávkový účinok, pričom nízka dávka poskytuje prospech pre mozgové okruhy zapojené do psychózy a vyššie dávky spôsobujú narušenie. Ďalšia správa z tejto štúdie ukázala normalizáciu pokojovej aktivity v okruhoch spojených s odmenou (56) a navrhla, že nízka dávka THC by mohla mať aj terapeutický potenciál na zníženie užívania kanabisu u pacientov so súbežnou schizofréniou a CUD.

Čo sa týka účinku THC na kogníciu pri schizofrénii, intravenózne podanie THC zhoršovalo učenie a zapamätávanie u pacientov so schizofréniou bez poruchy užívania látok, pričom účinok dávky 5 mg bol väčší ako 2,5 mg (55). Hoci štúdia Whitfield-Gabrielli u abstínujúcich pacientov s CUD uvádza, že THC zlepšilo antikoreláciu medzi DMN a ECN a veľkosť antikorelácie medzi DMN a ECN korelovala s výkonom pracovnej pamäte, skóre kognície vo vzťahu k THC vs. placebo nebolo nahlásené. Účinok THC v štúdiu D'Souza je v súlade so zisteniami, že THC akútne zhoršuje kogníciu u bežnej populácie (55), ako aj metaanalýzu naznačujúcu lepšie neuropsychologické fungovanie u pacientov so schizofréniou, ktorí užívali kanabis počas celého života, ale nie u tých, ktorí užívajú kanabis v súčasnosti alebo nedávno, v porovnaní s pacientmi bez súbežného užívania kanabisu (79).

Okrem rozdielneho dávkového efektu, ktorý navrhli Whitfield-Gabrielli et al. (57), ďalšie možné vysvetlenia rôznych symptómov a kognitívnych zistení týkajúcich sa THC a psychotických symptómov v týchto štúdiách chronickej schizofrénie zahŕňajú možnosť, že pacienti so schizofréniou a súčasne sa vyskytujúcou CUD môžu byť menej citliví na psychotomimetické účinky THC ako tí, ktorí nemajú CUD, buď kvôli odlišnému základnému biologickému riziku, čo je názor, ktorý navrhli iní (80), alebo v dôsledku vývoja nervových adaptácií vedúcich k tolerancii tohto účinku po dlhodobom užívaní kanabisu. Čo sa týka heterogénneho biologického rizika psychózy, u ľudí bez psychotických porúch bola pozorovaná interindividuálna náchylnosť k psychotickým symptómom vyvolaným THC (27 , 81). Za predpokladu, že takáto heterogenita existuje aj u ľudí so schizofréniou, je možné, že u ľudí s nižšou náchylnosťou na exacerbáciu symptómov je pravdepodobnejšie, že sa u nich rozvinie CUD, pretože by pri užívaní THC neutrpeali okamžité negatívne dôsledky. Problematický priebeh ochorenia spojeného s CUD pri schizofrénii môže byť spôsobený všeobecnejším zhoršujúcim vplyvom porúch spojených s užívaním látok pri schizofrénii, vrátane nedodržiavania liekov (82 –84). Alternatívne sa u ľudí so schizofréniou a CUD mohla vyvinúť tolerancia na psychotogénne účinky THC, čo bolo preukázané u ľudí bez psychotických porúch (81 , 85).

CBD, psychotické symptómy, kognícia a vedľajšie účinky

Doterajší kontrolovaný prospektívny výskum vplyvu CBD je zmiešaný. Malá štúdia porovnávajúca 800 mg CBD s amisulpridom medzi 42 symptomatickými, neliečenými pacientmi (priemerný vek 30 rokov), ktorí boli testovaní negatívne na THC a poruchu užívania látok, preukázala 30-bodové zníženie celkového skóre PANSS počas 4 týždňov a približne 9-bodové zníženie pozitívnych symptómov psychózy v oboch skupinách (59). Hoci táto štúdia nemala kontrolnú skupinu s placebom, zistenia silne

naznačujú, že CBD má antipsychotický účinok. Nedávny dokument tiež informoval o hodnoteniach kognície z tej istej štúdie, čo naznačuje podobné úrovne zlepšenia s CBD a amisulpridom, ale bez štatistickej významnosti po korekcii pre viacnásobné porovnania (60). Štyri malé placebom kontrolované štúdie augmentácie CBD pri schizofrénii poskytujú zmiešanú, obmedzenú podporu pre schopnosť CBD pridanej k antipsychotiku ďalej znižovať symptómy psychózy a zlepšovať kognitívne poruchy. Na rozdiel od výskumu THC tento výskum preukázal, že CBD nezhoršuje psychózu alebo kogníciu v porovnaní s placebom.

Tieto nekonzistentné výsledky týkajúce sa potenciálnych priaznivých účinkov CBD by mohli byť spôsobené rôznymi dávkami CBD, rôznym vekom pacientov a prítomnosťou nedávnych/súčasných expozícií THC a iných látok v týchto štúdiách. Spomedzi dvoch 6-týždňových augmentačných štúdií štúdia, ktorá preukázala pozitívny vplyv na symptómy a kogníciu (62), použila vyššiu dávku CBD (1 000 mg oproti 600 mg) a zaradila subjekty s nižším priemerným vekom účastníkov (41 oproti 48 rokov). Je teda možné, že je potrebná vyššia dávka alebo že mladší pacienti môžu lepšie reagovať na CBD. Zistenia účinku CBD pomocou fMRI v štúdiách preskúmaných tu (63), do ktorých boli zaradení aj mladí jedinci, sú podobné nedávny štúdiám fMRI u mladých dospelých bez predchádzajúcej antipsychotickej liečby s klinicky vysokým rizikom psychózy. Tieto štúdie zistili čiastočnú normalizáciu obvodov zapojených do verbálneho učenia a pamäte (86) a motivačného nápadu (87) po jednej dávke CBD. Nové zistenia 1H-MRS naznačujú možný mechanizmus vplyvu CBD na symptómy schizofrénie (64). Tieto zistenia spoločne naznačujú, že účinky CBD na fungovanie mozgu pri schizofrénii nemožno ľahko vysvetliť faktormi súvisiacimi s chorobou, ako je anamnéza liekov a chronicita.

Dôležitým bodom záujmu je, že štúdie, ktoré zistili pozitívny účinok na augmentáciu CBD (62 – 64), nevynechali účastníkov s CUD alebo súčasným užívaním kanabisu a starostlivo nemerali užívanie kanabisu počas obdobia štúdie. Predchádzajúci výskum ukázal, že CBD v silných dávkach môže zmierniť psychotické symptómy vyvolané THC u zdravých jedincov (29 , 30). Je teda možné, že CBD v týchto dvoch štúdiách s pozitívnymi výsledkami ovplyvňovalo skôr poruchy vyvolané THC než poškodenia spôsobené schizofréniou. Je tiež možné, že ľudia so schizofréniou, ktorí užívajú kanabis alebo majú CUD, môžu reagovať na CBD odlišne ako tí, ktorí CUD nemajú, ale žiadne štúdie dôkladne neskúmali účinok CBD u pacientov so schizofréniou a CUD. Okrem toho sme nenašli žiadne publikované laboratorné štúdie testujúce kombináciu CBD s THC pri schizofrénii, ani medzi tými, kde sa súčasne vyskytuje CUD. Pacienti so súčasne sa vyskytujúcimi poruchami sú mimoriadne zaujímavé vzhľadom na predbežné zistenia, že nízka dávka THC normalizovala funkčnú konektivitu pokojového stavu v oblastiach súvisiacich so spracovaním odmiern a výkonnou kontrolou bez zvýšenia symptómov alebo zhoršenia kognície (56, 57).

Tento prehľad je obmedzený malým počtom kontrolovaných štúdií dostupných na túto tému, no zváženie štúdií CBD a THC spolu s dôkladným preskúmaním metodológie a zistení štúdie poskytuje dôležité aktuálne hodnotenie dôkazov o účinku kanabisu na schizofrénii. Dôležité je, že predchádzajúce preskúmania nebrali do úvahy, či pacienti v čase účasti užívali alkohol alebo návykové látky (vrátane kanabisu) a/alebo mali v minulosti poruchu užívania alkoholu alebo návykových látok. Anamnéza užívania alkoholu/látok môže byť obzvlášť dôležitá, pretože môže ovplyvniť výsledky štúdií THC alebo CBD pri schizofrénii. Túto možnosť vyvolal výskum poukazujúci na rozdielne účinky akútneho podávania kanabinooidov na kogníciu (88 ,89) a hodnotenia intoxikácie (90 , 91) u častých a

zriedkavých užívateľov kanabisu bez schizofrénie, ako aj vyššia počiatočná maximálna hladina THC v plazme u častých užívateľov (90 , 92).

Celkovo neexistujú dostatočné dôkazy o schopnosti THC alebo CBD ovplyvňovať symptómy a kogníciu u pacientov so schizofréniou, takže ani jeden kanabinoide by sa nemal odporúčať na liečbu tejto skupiny, kým ďalší výskum neumožní jasnejší obraz o ich vplyve na túto chorobu a medzi ľuďmi, ktorí majú schizofréniu a CUD. V ére legalizácie by predstavitelia verejného zdravotníctva mohli zvážiť, či existuje dostatok dôkazov týkajúcich sa THC (z jednej vysokokvalitnej laboratórnej štúdie, ktorá je v súlade s epidemiologickým výskumom a účinkami u ľudí bez psychotických porúch), aby poskytli verejné varovania, že THC môže zhoršiť symptómy medzi niektorými ľuďmi so schizofréniou. Štúdium účinku THC a CBD pri schizofrénii je náročné.

Referencie

1. Black DW, Andreasen NC. *Introductory Textbook of Psychiatry*. Arlington, VA: American Psychiatric Pub; (2011). [Google Scholar]
2. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. (2004) 363:2063–72. 10.1016/S0140-6736(04)16458-1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Gold JM, Waltz JA, Prentice KJ, Morris SE, Heerey EA. Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophr Bull*. (2008) 34:835–47. 10.1093/schbul/sbn068 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Achim AM, Maziade M, Raymond É, Olivier D, Mérette C, Roy -A, et al. . How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull*. (2011) 37:811–21. 10.1093/schbul/sbp148 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Kiran C, Chaudhury S. Prevalence of comorbid anxiety disorders in schizophrenia. *Ind Psychiatry J*. (2016) 25:35. 10.4103/0972-6748.196045 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry*. (2005) 187:306–13. 10.1192/bjp.187.4.306 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Mueser KT, Yarnold PR, Rosenberg SD, Swett Jr C, Miles KM, Hill D. Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophr Bull*. (2000) 26:179–92. 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033438 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Ringen P, Lagerberg T, Birkenaes A, Engn J, Faerden A, Jonsdottir H, et al. . Differences in prevalence and patterns of substance use in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. (2008) 38:1241. 10.1017/S003329170700236X [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Sevy S, Robinson DG, Holloway S, Alvir JM, Woerner MG, Bilder R, et al. . Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. (2001) 104:367–74. 10.1111/j.1600-0447.2001.00452.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat*. (2008) 34:61–71. 10.1016/j.jsat.2007.01.008 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull.* (2005) 31:608–12. 10.1093/schbul/sbi027 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* (2010) 36:1115–30. 10.1093/schbul/sbp031 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. . Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA.* (1990) 264:2511–8. 10.1001/jama.1990.03450190043026 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, et al. . Prevalence and correlates of DSM-5 cannabis use disorder, 2012-2013: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions–III. *Am J Psychiatry.* (2016) 173:588–99. 10.1176/appi.ajp.2015.15070907 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BM J.* (2002) 325:1212–13. 10.1136/bmj.325.7374.1212 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Griffith-Lendering M, Wigman J, Prince van Leeuwen A, Huijbregts S, Huizink AC, Ormel J, et al. . Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence—a TRAILS study. *Addiction.* (2013) 108:733–40. 10.1111/add.12050 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull.* (2016) 42:1262–9. 10.1093/schbul/sbw003 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Miettunen J, Törmänen S, Murray GK, Jones PB, Mäki P, Ebeling H, et al. . Association of cannabis use with prodromal symptoms of psychosis in adolescence. *Br J Psychiatry.* (2008) 192:470–1. 10.1192/bjp.bp.107.045740 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Stefanis N, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis C, Van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction.* (2004) 99:1333–41. 10.1111/j.1360-0443.2004.00806.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Ben-Zeev D, Ellington K, Swendsen J, Granholm E. Examining a cognitive model of persecutory ideation in the daily life of people with schizophrenia: a computerized experience sampling study. *Schizophr Bull.* (2011) 37:1248–56. 10.1093/schbul/sbq041 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull.* (2009) 35:383–402. 10.1093/schbul/sbn135 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Henquet C, van Os J, Kuepper R, Delespaul P, Smits M, Campo JA, et al. . Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br J Psychiatry.* (2010) 196:447–53. 10.1192/bjp.bp.109.072249 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Zammit S, Moore TH, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. . Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry.* (2008) 193:357–63. 10.1192/bjp.bp.107.046375 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

24. Hasin DS. US epidemiology of cannabis use and associated problems. *Neuropsychopharmacology*. (2018) 43:195–212. 10.1038/npp.2017.198 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Babalonis S, Haney M, Malcolm RJ, Lofwall MR, Votaw VR, Sparenborg S, et al. . Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend*. (2017) 172:9–13. 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.030 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Haney M, Malcolm RJ, Babalonis S, Nuzzo PA, Cooper ZD, Bedi G, et al. . Oral cannabidiol does not alter the subjective, reinforcing or cardiovascular effects of smoked cannabis. *Neuropsychopharmacology*. (2016) 41:1974–82. 10.1038/npp.2015.367 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Braley G, et al. . The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. (2004) 29:1558–72. 10.1038/sj.npp.1300496 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Sherif M, Radhakrishnan R, D'Souza DC, Ranganathan M. Human laboratory studies on cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry*. (2016) 79:526–38. 10.1016/j.biopsych.2016.01.011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. . Opposite effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. (2010) 35:764–74. 10.1038/npp.2009.184 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. . Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol*. (2013) 27:19–27. 10.1177/0269881112460109 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Leweke FM, Schneider U, Radwan M, Schmidt E, Emrich HM. Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in man. *Pharmacol Biochem Behav*. (2000) 66:175–81. 10.1016/S0091-3057(00)00201-X [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Schubart CD, Sommer IE, van Gastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MP. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res*. (2011) 130:216–21. 10.1016/j.schres.2011.04.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014): analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry*. (2016) 79:613–9. 10.1016/j.biopsych.2016.01.004 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Bidwell LC, Mueller R, YorkWilliams SL, Hagerty S, Bryan AD, Hutchison KE. A novel observational method for assessing acute responses to cannabis: preliminary validation using legal market strains. *Cannabis Cannabinoid Res*. (2018) 3:35–44. 10.1089/can.2017.0038 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Zuardi AW, Crippa J, Hallak J, Moreira F, Guimaraes F. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian J Med Biol Res*. (2006) 39:421–9. 10.1590/S0100-879X2006000400001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Zuardi AW, Morais S, Guimaraes F, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry*. (1995) 56:485–6. [PubMed] [Google Scholar]
37. Solutions DG. Map of Marijuana Legality by State. Houston, TX: DISA Global Solutions; (2021). [Google Scholar]
38. Keyhani S, Steigerwald S, Ishida J, Vali M, Cerdá M, Hasin D, et al. . Risks and benefits of marijuana use: a national survey of US adults. *Ann Intern Med*. (2018) 169:282–90. 10.7326/M18-0810 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Reinerman C, Nunberg H, Lanthier F, Heddleston T. Who are medical marijuana patients? Population characteristics from nine California assessment clinics. *J Psychoact Drugs*. (2011) 43:128–35. 10.1080/02791072.2011.587700 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Adlaf EM, Begin P, Sawka E. Canadian Addiction Survey (CAS): A National Survey of Canadians' Use of Alcohol and Other Drugs: Prevalence of Use and Related Harms: Detailed Report. Ottawa, ON: Canadian Centre on Substance Abuse; (2005). [Google Scholar]
41. Walsh Z, Callaway R, Belle-Isle L, Capler R, Kay R, Lucas P, et al. . Cannabis for therapeutic purposes: patient characteristics, access, and reasons for use. *Int J Drug Policy*. (2013) 24:511–6. 10.1016/j.drugpo.2013.08.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA, Lieb R, Beesdo-Baum K, Wittchen U, et al. . Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity—implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr Bull*. (2012) 38:247–57. 10.1093/schbul/sbr196 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Bartoli F, Riboldi I, Bachi B, Calabrese A, Moretti F, Crocamo C, et al. . Efficacy of cannabidiol for δ -9-tetrahydrocannabinol-induced psychotic symptoms, schizophrenia, and cannabis use disorders: a narrative review. *J Clin Med*. (2021) 10:1303. 10.3390/jcm10061303 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Batalla A, Janssen H, Gangadin SS, Bossong MG. The potential of cannabidiol as a treatment for psychosis and addiction: who benefits most? A systematic review. *J Clin Med*. (2019) 8:1058. 10.3390/jcm8071058 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: a systematic review. *Neurotoxicology*. (2019) 74:282–98. 10.1016/j.neuro.2019.08.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Davies C, Bhattacharyya S. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol*. (2019) 9:2045125319881916. 10.1177/2045125319881916 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Ghabrash MF, Coronado-Montoya S, Aoun J, Gagné A.-A., Mansour F, et al. . Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders: a systematic review with a risk of bias assessment. *Psychiatry Res*. (2020) 286:112890. 10.1016/j.psychres.2020.112890 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Osborne AL, Solowij N, Weston-Green K. A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive function: relevance to schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. (2017) 72:310–24. 10.1016/j.neubiorev.2016.11.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. Saeed SA, Clary KE. Cannabidiol for psychosis: a review of 4 studies. *Curr Psychiatr.* (2020) 19:24–31. 10.12788/cp.0002 [CrossRef] [Google Scholar]
50. Schoevers J, Leweke JE, Leweke FM. Cannabidiol as a treatment option for schizophrenia: recent evidence and current studies. *Curr Opin Psychiatry.* (2020) 33:185–91. 10.1097/YCO.0000000000000596 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Meader N, King K, Llewellyn A, Norman G, Brown J, Rodgers M, et al. . A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: development and pilot validation. *Syst Rev.* (2014) 3:1–9. 10.1186/2046-4053-3-82 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. . GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* (2011) 64:407–15. 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. . GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* (2008) 336:924–6. 10.1136/bmj.39489.470347.AD [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. . The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* (2011) 343:d5928. 10.1136/bmj.d5928 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al. . Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry.* (2005) 57:594–608. 10.1016/j.biopsych.2004.12.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Fischer AS, Whitfield-Gabrieli S, Roth RM, Brunette MF, Green AI. Impaired functional connectivity of brain reward circuitry in patients with schizophrenia and cannabis use disorder: effects of cannabis and THC. *Schizophr Res.* (2014) 158:176–82. 10.1016/j.schres.2014.04.033 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Whitfield-Gabrieli S, Fischer AS, Henricks AM, Khokhar JY, Roth RM, Brunette MF, et al. . Understanding marijuana's effects on functional connectivity of the default mode network in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorder: a pilot investigation. *Schizophr Res.* (2018) 194:70–7. 10.1016/j.schres.2017.07.029 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Crippa JAS, Sanches RF, Trzesniak C, Chaves C, et al. . Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Braz J Psychiatry.* (2010) 32:56–61. 10.1590/S1516-44462010000100011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Leweke F, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth C, Hoyer C, et al. . Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* (2012) 2:e94. 10.1038/tp.2012.15 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Leweke FM, Rohleder C, Gerth CW, Hellmich M, Pukrop R, Koethe D. Cannabidiol and amisulpride improve cognition in acute schizophrenia in an explorative, double-blind, active-controlled, randomized clinical trial. *Front Pharmacol.* (2021) 12:614811. 10.3389/fphar.2021.614811 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

61. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*. (2018) 43:142–54. 10.1038/npp.2017.209 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. . Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. (2018) 175:225–31. 10.1176/appi.ajp.2017.17030325 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. O'Neill A, Wilson R, Blest-Hopley G, Annibale L, Colizzi M, Brammer M, et al. . Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, mediotemporal-striatal connectivity may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis. *Psychol Med*. (2020) 51:596–606. 10.1017/S0033291719003519 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. O'Neill A, Annibale L, Blest-Hopley G, Wilson R, Giampietro V, Bhattacharyya S. Cannabidiol modulation of hippocampal glutamate in early psychosis. *J Psychopharmacol*. 32:56–61. (2021). 10.1177/02698811211001107 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*. (1962) 10:799–812. 10.2466/pr0.1962.10.3.799 [CrossRef] [Google Scholar]
66. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. (1987) 13:261. 10.1093/schbul/13.2.261 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. (1989) 154:672–76. 10.1192/bjp.154.5.672 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Hawley C, Fineberg N, Roberts A, Baldwin D, Sahadevan A, Sharman V. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: a training guide. *Int J Psychiatry Clin Pract*. (2003) 7:349–2257. 10.1080/13651500310002986 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Psychiatric Serv*. (1988) 39:1172–7. 10.1176/ps.39.11.1172 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Sobell LC, Sobell MB. Timeline follow-back. In: Litten R and Allen J, editors. *Measuring Alcohol Consumption*. Totowa, NJ: Humana Press; (1992). p. 41–72. [Google Scholar]
71. Lopes-Machado EZ, de Souza Crippa JA, Hallak JEC, Guimarães FS, Zuardi AW. Electrodermally nonresponsive schizophrenia patients make more errors in the Stroop Color Word Test, indicating selective attention deficit. *Schizophr Bull*. (2002) 28:459–66. 10.1093/oxfordjournals.schbul.a006953 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. . Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. (2001) 134:845–52. 10.1038/sj.bjp.0704327 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, et al. . Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res*. (2007) 97:194–205. 10.1016/j.schres.2007.05.029 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. . Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree

- relatives of persons with schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci.* (2009) 106:1279–84. 10.1073/pnas.0809141106 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Hamilton LS, Altshuler LL, Townsend J, Bookheimer SY, Phillips OR, Fischer J. Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. *Hum Brain Mapp.* (2009) 30:3958–69. 10.1002/hbm.20820 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Ortiz-Gil J, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Canales-Rodríguez EJ, Sarro S, Gomar JJ, et al. . Neural correlates of cognitive impairment in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* (2011) 199:202–10. 10.1192/bjp.bp.110.083600 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Repovs G, Csernansky JG, Barch DM. Brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings. *Biol Psychiatry.* (2011) 69:967–73. 10.1016/j.biopsych.2010.11.009 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Woodward ND, Rogers B, Heckers S. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr Res.* (2011) 130:86–93. 10.1016/j.schres.2011.03.010 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Yücel M, Bora E, Lubman DI, Solowij N, Brewer WJ, Cotton SM, et al. . The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr Bull.* (2012) 38:316–30. 10.1093/schbul/sbq079 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Sami MB, Bhattacharyya S. Are cannabis-using and non-using patients different groups? Towards understanding the neurobiology of cannabis use in psychotic disorders. *J Psychopharmacol.* (2018) 32:825–49. 10.1177/0269881118760662 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Morrison P, Zois V, McKeown D, Lee T, Holt D, Powell J, et al. . The acute effects of synthetic intravenous [Delta] 9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med.* (2009) 39:1607. 10.1017/S0033291709005522 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Abdel-Baki A, Ouellet-Plamondon C, Salvat É, Grar K, Potvin S. Symptomatic and functional outcomes of substance use disorder persistence 2 years after admission to a first-episode psychosis program. *Psychiatry Res.* (2017) 247:113–19. 10.1016/j.psychres.2016.11.007 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* (2013) 3:200–18. 10.1177/2045125312474019 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Wilk J, Marcus SC, West J, Countis L, Hall R, Regier DA, et al. . Substance abuse and the management of medication nonadherence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* (2006) 194:454–7. 10.1097/01.nmd.0000221289.54911.63 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. D'souza DC, Ranganathan M, Braley G, Gueorguieva R, Zimolo Z, Cooper T, et al. . Blunted psychotomimetic and amnesic effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology.* (2008) 33:2505–16. 10.1038/sj.npp.1301643 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

86. Bhattacharyya S, Wilson R, Appiah-Kusi E, O'Neill A, Brammer M, Perez J, et al. . Effect of cannabidiol on medial temporal, midbrain, and striatal dysfunction in people at clinical high risk of psychosis: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. (2018) 75:1107–17. 10.1001/jamapsychiatry.2018.2309 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Wilson R, Bossong MG, Appiah-Kusi E, Petros N, Brammer M, Perez J, et al. . Cannabidiol attenuates insular dysfunction during motivational salience processing in subjects at clinical high risk for psychosis. *Transl Psychiatry*. (2019) 9:1–10. 10.1038/s41398-019-0534-2 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Ramaekers J, Van Wel J, Spronk D, Toennes S, Kuypers K, Theunissen E, et al. . Cannabis and tolerance: acute drug impairment as a function of cannabis use history. *Sci Rep*. (2016) 6:1–9. 10.1038/srep31939 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Sewell RA, Schnakenberg A, Elander J, Radhakrishnan R, Williams A, Skosnik PD, et al. . Acute effects of THC on time perception in frequent and infrequent cannabis users. *Psychopharmacology*. (2013) 226:401–13. 10.1007/s00213-012-2915-6 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Fabritius M, Chtioui H, Battistella G, Annoni J.-M., Dao K, et al. . Comparison of cannabinoid concentrations in oral fluid and whole blood between occasional and regular cannabis smokers prior to and after smoking a cannabis joint. *Anal Bioanal Chem*. (2013) 405:9791–803. 10.1007/s00216-013-7412-1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Solowij N, Broyd S, Greenwood L.-m., van Hell H, Martelozzo D, et al. . A randomised controlled trial of vaporised Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. (2019) 269:17–35. 10.1007/s00406-019-00978-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Toennes SW, Ramaekers JG, Theunissen EL, Moeller MR, Kauert GF. Comparison of cannabinoid pharmacokinetic properties in occasional and heavy users smoking a marijuana or placebo joint. *J Anal Toxicol*. (2008) 32:470–7. 10.1093/jat/32.7.470 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]