

**Užívanie kanabisu a spánok: očakávania, výsledky
a úloha veku.**

(Voľný preklad)

Autori:

Evan A. Winiger, Leah N. Hitchcock, Angela D. Bryan, L. Cinnamon Bidwell

Publikované:

Online 6.9.2021

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572650/>

Užívanie kanabisu a spánok: očakávania, výsledky a úloha veku.

Abstrakt

Ciele štúdie:

Určte vzťah medzi užívaním kanabisu s 1) očakávaním, že kanabis bude pomôckou pri spánku, 2) subjektívnymi výsledkami spánku a 3) vplyvom veku na tieto vzťahy.

Metódy:

U 152 miernych užívateľov kanabisu so širokým vekovým rozsahom (67 % žien, priemerný vek = 31,45, SD = 12,96, vekové rozpätie = 21–70; priemerný počet dní užívania kanabisu v predchádzajúcich dvoch týždňoch = 5,54, SD = 5,25) sme skúmali vplyv histórie užívania kanabisu a správania na očakávania, že kanabis bude pomôckou pri spánku, a na výsledky spánku prostredníctvom Pittsburghského indexu kvality spánku (PSQI). Analýza moderovania skúmala úlohu veku vo vzťahu medzi užívaním kanabisu a výsledkami spánku.

Výsledky:

Podpora súčasného užívania kanabisu a viac dní užívania kanabisu boli spojené so zvýšenými očakávaniami, že užívanie kanabisu zlepšuje spánok (všetky $\beta > 0,03$, $p < 0,04$). Frekvencia nedávneho užívania a uvádzaná priemerná koncentrácia THC alebo CBD do značnej miery nesúviseli s výsledkami spánku. Schvaľovanie súčasného užívania kanabisu však bolo spojené s horšou subjektívnou kvalitou spánku ($\beta = 1,34$, $p = 0,02$) a zvýšená frekvencia konzumácie požívatín bola spojená s horšou subjektívnou efektivitou spánku ($\beta = 0,03$, $p = 0,04$), kratšou dĺžkou spánku ($\beta = 0,03$, $p = 0,01$) a vyššie globálne skóre PSQI (horší celkový spánok) ($\beta = 0,10$, $p = 0,01$). Okrem toho mal vek mierny vplyv na vzťah medzi zvýšenou koncentráciou CBD a lepším trvaním spánku a kvalitou spánku (obe $p < 0,03$). Zatiaľ čo hlavné účinky užívania kanabisu na výsledky spánku neprežili viacnásobný porovnávací korekčný test (všetky $p_{adj} > 0,34$), upravené hodnoty p pre hlavné účinky správania/histórie kanabisu na očakávania od kanabisu ako pomôcky pri spánku ($p_{adj} = 0,07–0,09$) a hlavné účinky koncentrácie CBD na trvanie spánku ($p_{adj} = 0,08$), ako aj podmienky interakcie CBD a veku pre tento model ($p_{adj} = 0,07$), boli trendové.

Záver:

Užívatelia kanabisu zvýšili očakávania, že kanabis bude pomôckou pri spánku, ale medzi užívaním kanabisu a výsledkami spánku existovalo len málo súvislostí. Dve výnimky podporovali akékoľvek užívanie kanabisu a frekvenciu konzumácie. Okrem toho môže byť vek dôležitým moderátorom potenciálneho pozitívneho vplyvu koncentrácie CBD na spánok.

Kľúčové slová: kanabis, THC, CBD, spánok, vek

1. Úvod

Spánok je dôležitý proces potrebný pre každodenné fungovanie. Viac ako tretina dospelých nespí odporúčaných 7 hodín za noc¹ a poruchy spánku, ako je nespavosť, majú príznaky a mieru prevalencie diagnózy až 30 % a 5–10 %². Poruchy spánku sú spojené so širokou škálou maladaptívnych výsledkov vrátane deficitov kognitívnej výkonnosti, následkov duševného zdravia, ako je depresia a úzkosť, nárastu zdravotných stavov (ako je obezita, cukrovka a hypertenzia) a zvýšenej úmrtnosti^{3–7}. Kanabis sa často spája s očakávaniami lepšieho spánku^{8–10} a zlepšenie spánku sa často uvádza ako primárny motív užívania kanabisu^{11,12}, ale existujúci výskum je do značnej miery v rozpore s názorom, že kanabis napomáha spánku.

Hoci existujú dôkazy o tom, že akútne užívanie kanabisu zlepšuje spánok, väčšina výskumov poukazuje na to, že chronické užívanie je spojené s deficitom spánku. Tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD) sú dva z najvýznamnejších kanabinoïdov v kanabise, pričom THC je hlavnou psychoaktívnou zložkou a CBD (nep psychoaktívne) je spojené s anxiolytickými a sedatívnymi účinkami¹³. Existujú určité dôkazy, že špecifické kanabinoïdy majú pozitívny vplyv na spánok, pričom vysoké dávky CBD a akútne nízke dávky THC majú potenciálne terapeutické účinky na spánok¹⁴. Podobne akútne účinky kanabisu podávaného pred spánkom (často skúmaného v izolovanej alebo syntetickej forme) zahŕňajú kratšiu latenciu nástupu spánku, dlhšie trvanie spánku, lepšie udržiavanie spánku a väčšiu subjektívnu spokojnosť so spánkom^{15–18}.

Hoci akútne užívanie môže byť spojené so zlepšením spánku, nízka dávka CBD a vysoká dávka THC je spojená s negatívnymi výsledkami spánku a po sebe nasledujúce dni užívania kanabisu ako pomôcky na spanie môžu podporiť rozvoj tolerancie voči akýmkoľvek pozitívnym výsledkom s efektom návyku, ktorý zahŕňa negatívny spánok. výsledky 14. Častejšie užívanie kanabisu je spojené s veľkým množstvom spánkových deficitov vrátane problémov s kvalitou spánku^{19–24}, porúch spánku²¹, predĺženej latencie nástupu spánku²⁵, kratšieho trvania spánku^{25–28} a nespavosti^{19,21,29–31}. Je zaujímavé, že nedávna štúdia zistila, že denní užívatelia kanabisu vykazovali viac symptómov nespavosti a horšiu kvalitu spánku ako užívatelia, ktorí ju neužívajú každý deň, ako aj používatelia, ktorí ju neužívajú, a že užívatelia, ktorí ju neužívajú denne, mali podobné skóre spánku, čo naznačuje, že občasní užívatelia nemusia pociťovať negatívne účinky kanabisu na spánok, ktoré každodenní chronickí užívatelia uvádzajú²¹.

S dôkazmi, že časté užívanie kanabisu môže mať škodlivé účinky na spánok, má vnímanie kanabisu verejnosťou ako pomôcky na spanie potenciálne negatívne dôsledky na zdravie spánku a celkovú pohodu. Pozitívne očakávania týkajúce sa vzťahu medzi kanabisom a spánkom korelujú so zvýšenou frekvenciou užívania kanabisu, ako aj zdravotnými/duševnými problémami^{11,12,32} a pozitívne očakávania od kanabisu vo všeobecnosti vedú k vyššej pravdepodobnosti problémov súvisiacich s kanabisom^{33,34}. Očakávania od kanabisu ako

pomôcky na zaspávanie môžu viesť k zvýšenému dlhodobému užívaniu kanabisu, čo by mohlo viesť k negatívnym účinkom na spánok, ako aj k ďalším problémom súvisiacim s kanabisom, ako sú poruchy užívania látok a problémy so spánkom súvisiace s odvykaním kanabisu³⁵.

Jednou zo zložiek, ktoré sa v štúdiách kanabisu často zanedbávajú, je nedostatočné posúdenie alternatívnych spôsobov podávania³⁶. Nedávna legalizácia v Spojených štátoch je spojená so zvýšeným využívaním alternatívnych metód podávania kanabisu, najmä kanabisových požívatin³⁷, a tieto rôzne spôsoby podávania môžu ovplyvniť nástup a trvanie účinkov kanabisu³⁸. Napríklad pri fajčení kanabisu môže nástup účinkov trvať minúty a môže trvať dve až štyri hodiny^{39,40}, ale pri požívatinách je nástup oneskorený o 30 až 60 minút a účinky môžu trvať až šesť hodín³⁹. Okrem toho, informácie o týchto rôznych spôsoboch podávania, ako aj o vplyve rôznych koncentrácií THC a CBD na zdravotné výsledky (ako je spánok) zostávajú nedostatočné⁴¹. Súčasné štúdie neposudzujú užívanie kanabisu veľmi podrobne a je dôležité analyzovať vplyv alternatívnych spôsobov podávania kanabisu (ako sú požívatiny), ako aj koncentrácie THC/CBD a ich asociácie s výsledkami spánku.

Ďalšou zložkou, ktorá sa ešte musí dôkladne preskúmať vo vzťahu kanabisu a výsledkov spánku, je potenciálny vplyv veku. Existujú dôkazy, že endokanabinoidný systém môže jedinečne modulovať poruchy spánku a cirkadiánnu rytmus^{42,43} ako dospelí starnú počas dospelosti. Existujú aj dôkazy o rozdieloch vo farmakokinetike a farmakodynamike súvisiacich s vekom, ktoré môžu ovplyvniť biobehaviorálne účinky látok, ako je kanabis, keď dospelí dospelí^{44–46}. Zatiaľ čo chýbajú presné biologické štúdie, ktoré by sa zameriavali na porovnanie rôznych vekových skupín a metabolizmu kanabisu, teoretizovalo sa, že rôzne biologické zmeny, ktoré sú spojené so zvýšeným vekom, ako je zníženie prietoku krvi pečene, pomalší metabolizmus, zvýšenie tukového tkaniva, zníženie celkového telesná voda a zníženie čistej telesnej hmoty^{47,48} môže nielen zvýšiť rýchlosť distribúcie a objem lipofilných liekov, ako sú THC a CBD, ale aj znížiť ich elimináciu, čo môže potenciálne zvýšiť vedľajšie účinky kanabisu^{49–51}. Špekulovalo sa, že rozdiely medzi mladšími a staršími vekovými skupinami v kognitívnych poruchách, psychotomimetických symptómoch a subjektívnych pocitoch vysokej úrovne reakcie na kanabis môžu byť založené na lineárnom procese vývojových zmien, keď človek starne, pričom mladšie vekové skupiny majú rýchlejší bazálny metabolizmus, ktoré umožňujú kanabis a jeho vedľajšie produkty rýchlejšie metabolizovať v porovnaní so staršími dospelými⁵². Okrem toho existujú dôkazy o rozdieloch v správaní užívania kanabisu v súvislosti s vekom, ako sú dôkazy o tom, že denná/takmer denná prevalencia užívania kanabisu sa zvyšuje o 150 % u osôb vo veku 26 rokov a starších v porovnaní so 49 % u osôb vo veku 18 – 25 rokov, prevalencia užívania kanabisu v posledných 12 mesiacov sa zvyšuje pre určité staršie vekové skupiny dospelých (vo veku 25 – 44, 45 – 64, 65 a viac rokov), ale nie u mladých dospelých vo veku 18 – 24 rokov, a dôkazy o tom, že užívatelia kanabisu (vo veku 31 – 50 rokov) majú väčšiu pravdepodobnosť užívať kanabis na zmiernenie nespavosti ako mladší dospelí užívatelia⁵⁵. S dôkazmi o potenciálnych jedinečných biologických účinkoch kanabisu súvisiacich s vekom, ako aj o zmenách v spôsoboch užívania, keď jednotlivci starnú počas dospelosti, je dôležité zvážiť úlohu veku vo vzťahu kanabisu a spánku.

Predchádzajúce štúdie zamerané na vzťah medzi kanabisom a výsledkami spánku nedokázali analyzovať súvislosti medzi novými metódami podávania kanabisu (ako sú jedlá) a koncentráciou THC/CBD, ani neskúmali vplyv veku. V súčasnej štúdii sme testovali asociácie s užívaním kanabisu a jeho správanie (vrátane frekvencie typických spôsobov podávania a hlásených koncentrácií THC a CBD) a rôznych výsledkov spánku, vrátane vyšších očakávaní od kanabisu ako pomôcky pri spánku a výsledkov a funkcie spánku, ktoré si sami uviedli. metricky vo vzorke, ktorá pozostávala zo širokého vekového rozsahu (vekový rozsah = 21–70). Predpokladáme, že zvýšená frekvencia a správanie kanabisu by boli spojené so zvýšenými výsledkami spánkového deficitu. Vzhľadom na úlohu starnutia v spánku aj pri užívaní kanabisu nás zaujímal najmä vek ako moderátor vzťahu medzi metrikami kanabisu a spánkom; preto sme testovali mieru interakcie vek x kanabis, aby sme to ďalej vyhodnotili. Interakcia medzi vekom a užívaním kanabisu by naznačovala, že súvislosť medzi užívaním kanabisu a výsledkami spánku sa líši podľa veku (účink zmiernovania). Na základe dôkazov o zmenách v modulácii endokanabinoidného systému a rýchlosti metabolizmu látok, ktoré sa menia s vekom ľudí, by sme očakávali, že účinok kanabisu na spánok môže byť u starších jedincov zosilnený.

2. Metódy

2.1. Účastníci

Táto štúdia zahŕňa základné údaje zo vzorky komunity vybranej pre prebiehajúcu dlhodobú štúdiu užívania kanabisu a zdravia. Účastníkmi bolo 152 jednotlivcov (67 % žien, priemerný vek = 31,45, SD = 12,96, vekové rozpätie = 21 – 70), ktorí boli prijatí do longitudinálnej štúdie o užívaní kanabisu a symptómoch úzkosti a pociťovali aspoň miernu úzkosť, ako meradlo zovšeobecnilo. Škála úzkosti (GAD-7). Za zmienku stojí široké vekové rozpätie použité v štúdii, ktoré pozostávalo z vysokého percenta dospelých, ktorých bolo možné zaradiť do vekových skupín starších ako mladí dospelí (64 % (n = 97) má vek 21 – 29, 15 % (n = 23) sú vo veku 30 – 39 rokov, 14 % (n = 21) je vo veku 40 – 64 rokov a 5 % (n = 8) je vo veku 65 a viac rokov). Subjekty boli regrutované z oblasti Denveru z príspevkov na sociálnych sieťach a zaslaných letákov s reklamou na výskum úzkosti a kanabisu tým, ktorí 1) užívajú kanabis a chcú začať užívať kanabis na úzkosť. Účastníci štúdie boli testovaní skúseným výskumným asistentom po telefóne pomocou schváleného skríningového skriptu alebo prostredníctvom schváleného a dôverného online prieskumu REDCap.

Kritériá vhodnosti pre štúdiu zahŕňali: 1) poskytnutý informovaný súhlas; 2) Vek: 21–70; 3) Úzkosť: hlásená >5 na GAD-7; 4) Užívanie iných drog: Žiadne antivírusové lieky alebo psychotropné lieky (lieky s ADHD povolené) alebo užívanie iných drog počas 72 hodín a negatívny toxikologický test a alkohol tester na obsah alkoholu v krvi (Intoximeter, Inc., St. Louis, MO); 5) Diagnóza/Liečba: Žiadne choroby súvisiace s imunitou alebo pri liečbe psychotickej poruchy, bipolárnej poruchy alebo veľkej depresie so samovražednými myšlienkami alebo anamnézou týchto porúch, poruchy užívania látok (alebo aktívne vyhľadávanie liečby); 6) žiadny úmysel otehotnieť a negatívny tehotenský test (ak je to vhodné); Užil marihuanu aspoň raz a má túžbu použiť marihuanu na zvládnutie úzkosti. Mali sme údaje od 4 subjektov, ktoré splnili všetky kritériá štúdie, ale v čase zberu údajov neužívali

kanabis. Naša vzorka mala rasový/etnický pôvod nasledovne; Bieli (83 %), iní (7 %), Ázijci (4 %), Afroameričania (3 %), Indiáni alebo domorodci z Aljašky (1 %), Havajskí alebo tichomorskí ostrovania (1 %) a Nedodávané (1 %) pričom 11 % vzorky sa identifikuje ako Hispánc alebo Latino.

Keď boli účastníci považovaní za spôsobilých a naplánovaných, dorazili do nášho univerzitného laboratória, dokončili proces informovaného súhlasu a osobne vyplnili sériu dotazníkov. Počas tohto 2-hodinového stretnutia boli dokončené ďalšie psychologické a kognitívne úlohy súvisiace s dlhodobými cieľmi štúdie; zber údajov pre tieto dlhodobé výsledky prebieha a nebol analyzovaný. Všetky výskumné protokoly boli skontrolované a schválené a všetky postupy sa riadili usmerneniami vyšetrovacej revíznej rady University of Colorado. Od všetkých účastníkov štúdie sa získal zdokumentovaný informovaný súhlas. Jeden subjekt odpovedal ako transgender a ich rodové skóre bolo v analýze kódované ako NA.

2.2. Opatrenia

2.2.1. Očakávania spánku kanabisu

Účastníci sa pýtali: „Ktoré z nasledujúcich výhod očakávate od kanabisu? (vyberte úroveň zmeny, ktorú očakávate)“ s jednou kategóriou odpovedí „Vylepšený spánok“. Možné odpovede zahŕňali „veľmi zlepšené“ (28 %), „trochu zlepšené“ (54 %), „nie veľmi zlepšené“ (10 %), „vôbec žiadne zlepšenie“ (8 %) a „neaplikovateľné (nepoužívateľ skupina)“, s reverzným kódovaním odpovedí od 3–0 (priemer = 2,01 SD = 0,84) a NA (n = 3).

2.2.2. Podrobné hodnotenie správania a histórie užívania kanabisu

Podpora akéhokoľvek súčasného užívania kanabisu bola hodnotená prostredníctvom otázky áno (n = 129) nie (n = 21) s otázkou: „Užívate kanabis? Predchádzajúce pravidelné užívanie bolo hodnotené prostredníctvom otázky áno (n = 102) nie (n = 30) „Boli ste niekedy pravidelným užívateľom kanabisu? (pravidelné používanie je definované ako aspoň raz týždenne)“. Obidve tieto merania boli kódované ako áno = 1 a nie = 0. Frekvencia konzumácie/užívania jedla bola hodnotená prostredníctvom otázky „Ako často v priemere konzumujete kanabis orálne alebo konzumujete jedlá? Táto otázka sa týka všetkého, čo konzumujete perorálne, ako sú kapsuly, jedlo alebo nápoje (napr. pečivo, cukríky, nápoje, konopný olej, kanabisový olej, olej Ricka Simpsona, tinktúry atď.)“ s odpoveďami vrátane „Nikdy nepoužívam jedlá“ (23 %), „Menej ako raz za mesiac“ (23 %), „Jeden deň v mesiaci“ (9 %), „Dva dni v mesiaci“ (15 %), „Tri dni v mesiaci“ (10 %), „Jeden deň v týždni“ (5 %), „Dva dni v týždni“ (7 %), „Tri dni v týždni“ (2 %), „Štyri dni v týždni“ (3 %) „Päť dní v týždni“ (0 %), „šesť dní v týždni“ (2 %) a „denne“ (1 %) (s odpoveďami kódovanými ako 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24 a 30, priemer = 13,22, SD = 12,89). Frekvencia fajčenia kvetového kanabisu bola hodnotená pomocou „Ako často vaporizujete alebo fajčíte kanabis?“. Odpovede na túto otázku zahŕňali „Nikdy nefajčím/nevyparujem kanabis“ (23 %), „Menej ako raz za mesiac“ (10 %), „Jeden deň v mesiaci“ (3 %), „Dva dni v mesiaci“ (1 %), „Tri dni v mesiaci“ (5 %), „Jeden deň v týždni“ (3 %), „Dva dni v týždni“ (6 %), „Tri dni v týždni“ (7 %), „Štyri dni a týždeň“ (3 %),

„päť dní v týždni“ (5 %), „šesť dní v týždni“ (3 %) a „denne“ (31 %) (odpovede sú kódované ako 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24 a 30, v tomto poradí; priemer = 3,07 SD = 5,52).

Nedávne opatrenia týkajúce sa užívania kanabisu boli zhromaždené z opatrenia Time Line Follow Back (TLFB), upraveného pre online a podrobné hodnotenie špecifické pre kanabis za posledné dva týždne (O-TLFB)⁵⁷. Otázky zahŕňali celkový počet dní, počas ktorých sa kanabisový kvet užíval počas posledných dvoch týždňov (priemer = 3,87, SD = 4,92, rozsah = 0–14), celkový počet dní, počas ktorých sa kanabisové požívatiny používali za posledné dva týždne (priemer = 0,89, SD = 2,01, rozsah = 0–14) a celkový počet dní, počas ktorých bolo akékoľvek (tj kvetinové, jedlé, koncentrátové, lokálne, iné) užívanie kanabisu hlásené za posledné dva týždne (priemer = 5,54, SD = 5,25, rozsah = 0 – 14). Otázky TLFB týkajúce sa kanabisu sú koncipované ako história kanabisu za predpokladu, že ide o podrobný popis dní užívania kanabisu za posledné dva týždne, zatiaľ čo miery frekvencie kanabisu implikujú v priebehu času všeobecnejšie správanie pri užívaní kanabisu.

Hlásená priemerná koncentrácia THC a CBD v kanabise bola meraná dvoma otázkami, ktoré sa pýtali „Koľko THC a/alebo CBD je v kanabise, ktorý používate najčastejšie? Ak si nie ste istý, odhadnite svoj najlepší odhad“ s odpoveďami vrátane „0“, „Menej ako 5 %“, „5–10 %“, „10–15 %“, „15–20 %“, „20–25 %“, „25–30 %“, „Viac ako 30 %“ (s odpoveďami kódovanými ako 0–7; priemerné hlásené THC = 4,24, SD = 1,63; priemerné hlásené CBD = 2,57, SD = 1,85). Podobné sebahlásenia medzi užívateľmi kanabisu, ktorí sú si vedomí potencie THC/CBD kanabisu, ktorý užívajú, ukazujú konzistentnosť v rôznych časových bodoch a metódach⁵⁷.

2.2.3. Pittsburghský index kvality spánku

Subjekty informovali o svojom spánkovom správaní za posledné dva týždne prostredníctvom Pittsburghského indexu kvality spánku (PSQI)⁵⁸ (modifikácia štandardného PSQI, ktorý sa zvyčajne zameriava na výsledky spánku za posledný mesiac). PSQI je 19-položkové meradlo, ktoré hodnotí individuálne spánkové návyky, kvalitu spánku a výsledky spánku. Prvé štyri otázky žiadajú účastníkov, aby nahlásili čas spánku, čas prebudenia, čas zaspávania a trvanie spánku. Zostávajúce otázky hodnotia efektivitu spánku, poruchy spánku, užívanie liekov na spanie a dysfunkciu počas bdlosti. Tieto otázky sú hodnotené a sčítané, aby sa vytvorilo celkové skóre PSQI ($\alpha = 0,70$; priemer = 7,75, SD = 3,12, rozsah = 1–18), pričom vyššie skóre odráža horší spánok. Otázky môžu byť tiež bodované, aby sa vytvorili podškály účinnosti spánku, latencie spánku, kvality spánku, porúch spánku, liekov na spánok a dennej dysfunkcie.

2.2.4. Kovariáty súvisiace so spánkom

Naše analýzy kontrolovali stanovené korelácie výsledkov spánku vrátane pohlavia⁵⁹, veku 60 rokov, súčasného užívania alkoholu⁶¹ a symptómov depresie/úzkosti/stresu^{62,63}. Užívanie alkoholu bolo hodnotené pomocou Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)⁶⁴, čo je 10-položkový skriningový nástroj používaný na hodnotenie užívania alkoholu a problémov (α

= 0,82; priemer = 6,13 SD = 4,02, rozsah = 0–23). Použili sme 21-časovú samohodnotiacu verziu škály depresie a úzkosti (DASS)65 ($\alpha = 0,88$; priemer = 41,75 SD = 19,79, rozsah = 4–114) ako zloženú mieru súčasnej depresie, úzkosti a symptómov stresu. .

Použitím prístupu univariantných odľahlých hodnôt sme zistili niekoľko extrémnych hodnôt pre merania DASS a AUDIT, ktoré boli väčšie ako 1,5-násobok medzikvartilového rozsahu pre každé meranie (rozdiel medzi 75. a 25. kvartilom). Vykonali sme analýzu citlivosti s týmito hodnotami a bez nich a neovplyvnili významnosť našich výsledkov. Vzhľadom na to, že tieto hodnoty sú stále odpoveďami v rámci možností a zdá sa, že neovplyvňujú naše zistenia, tieto hodnoty sme z našich údajov neodstránili ani neupravili. Okrem toho sme vykonali reziduálnu diagnostiku pre všetky regresné modely (zohľadňujúce všetky premenné) prostredníctvom kontroly externe študentizovaných reziduálnych grafov, pričom ako indikátor odľahlých hodnôt sme použili pozorovania s externe študentizovanými reziduálnymi hodnotami väčšími ako 3 v absolútnych hodnotách⁶⁶. Zatiaľ čo väčšina modelov bola bez odľahlých hodnôt, táto kontrola viedla k identifikácii dvoch samostatných údajových bodov, ktoré boli potenciálnymi odľahlými hodnotami naprieč viacerými modelmi zahŕňajúcimi premennú PSQI poruchy spánku. Po preskúmaní relevantných údajových bodov v každom modeli a zistení, že každá hodnota bola v rámci možností, a vykonaní analýzy citlivosti s týmito údajovými bodmi a bez nich a so záverom, že žiadny z týchto údajových bodov neovplyvnil významnosť našich výsledkov, sme zmeniť tieto údaje a zahrnúť ich do našich analýz.

2.3. Štatistické analýzy

Vypočítali sme deskriptívnu štatistiku, lineárnu regresiu a ordinálnu logistickú regresiu pomocou R verzie 3.4.467. Lineárna regresia je do značnej miery odolná voči menším distribučným problémom, keď má vzorka primeranú veľkosť⁶⁸ a miery šikmosti a špičatosti pre naše podškály PSQI spánku boli v rámci primeraných prahových hodnôt⁶⁹, teda vhodné pre lineárnu regresiu. Okrem toho väčšina našich PSQI spánkových subškál mala odpovede, ktoré boli buď vhodne rozdelené, alebo boli sčítané z viacerých otázok na vytvorenie škály (čo znamená, že vypočítaná subškála má v skutočnosti podstatne viac bodov ako položky, z ktorých sa skladá, takže sa približuje spojitá premenná), vďaka čomu sú mnohé z týchto subškál vhodných pre lineárnu regresiu (ako je účinnosť spánku, latencia spánku, poruchy spánku a denná dysfunkcia). Naopak, kvôli neadekvátnej distribúcii medzi štyrmi odpoveďami pre tri podškály PSQI (trvanie spánku, kvalita spánku a lieky na spánok) sme vykonali ordinálnu logistickú regresiu pre všetky modely obsahujúce tieto špecifické premenné. Naše výstupné koeficienty pre ordinálnu logistickú regresiu sú hodnoty log-odds a kvôli konzistencii uvádzame koeficienty podobne ako lineárne modely. Uviedli sme R na druhú pre každý lineárny regresný model, ako aj logistický analóg k R na druhú pre logistické regresné modely^{70,71}, čo naznačuje odchýlku modelu spôsobenú prediktormi. Vykonali sme sériu regresných modelov s cieľom určiť hlavné účinky kanabisu na subjektívne výsledky spánku, ako aj analyzovať potenciálny zmierňujúci účinok veku na vzťah medzi správaním kanabisu a subjektívnymi výsledkami spánku prostredníctvom interakčného pojmu medzi vekom a kanabisom. (so všetkými príslušnými premennými stredný priemer)^{72,73}. Hlavný účinok kanabisu, ktorému chýbal významný interakčný účinok, by znamenal spojenie užívania

kanabisu a výsledkov spánku kontrolujúcich všetky kovariáty. Hlavný účinok kanabisu a významný interakčný pojem by naznačovali, že rozdiely vo veku môžu ovplyvniť súvislosť medzi užívaním kanabisu a výsledkami spánku. Implementovali sme korekciu Benjamini a Hochberg's74 pre viacnásobné testovanie pomocou funkcie `p.adjust` z balíka štatistík nájdeného v R. Táto metóda poskytuje upravené p-hodnoty skupine odhadovaných p-hodnôt. Vygenerovali sme sériu upravených p-hodnôt pre hlavné účinky a interakčné účinky pre modely zahŕňajúce správanie/históriu kanabisu na očakávania, že kanabis pomáha pri spánku, správanie/históriu kanabisu na výsledky spánku PSQI a nahlásili sme priemerné THC a CBD na PSQI. výsledky spánku. Tieto upravené hodnoty p uvádzame po všetkých významných alebo trendových asociáciách v našich výsledkoch.

3. Výsledky

3.1. Očakávania od kanabisu ako pomôcky na spánok

Tabuľka 1 obsahuje popisné štatistiky pre kanabis TLFB, spánok a kovariátne miery použité v štúdiu. Tabuľka 2 poskytuje jednotlivé regresné výstupy zahŕňajúce správanie/históriu kanabisu a očakávania, že kanabis bude prostriedkom na spanie, ktorý kontroluje pohlavie, vek, súčasnú depresiu/úzkosť/stres a užívanie alkoholu. Podpora súčasného užívania kanabisu, počet dní užívania kanabisu za posledné dva týždne a počet dní užívania kanabisu za posledné dva týždne boli spojené s vyššími očakávaniami od kanabisu ako pomôcky na spánok (všetky $\beta > 0,03$, $p < 0,04$; všetky $p \text{ adj} = 0,07 - 0,09$) bez významných interakčných účinkov medzi vekom a akýmkoľvek z našich kanabisových opatrení v týchto modeloch (všetky $p > 0,16$; všetky $p \text{ adj} > 0,21$)

3.2. Správanie/história kanabisu a PSQI

Tabuľka 3 poskytuje jednotlivé regresné výstupy zahŕňajúce správanie/históriu kanabisu a globálne skóre PSQI kontrolujúce pohlavie, vek, súčasnú depresiu/úzkosť/stres a užívanie alkoholu. Zvýšená frekvencia konzumácie požívateľín bola spojená s vyšším globálnym skóre PSQI (horší spánok) ($\beta = 0,10$, $p = 0,01$; $p \text{ adj} = 0,34$), ale žiadne iné premenné užívania kanabisu nepreukázali významné asociácie (všetky $p > 0,05$). V tomto modeli sme nezistili významné interakčné účinky medzi vekom a kanabisom ($\beta = 0,00$, $p = 0,88$; $p \text{ adj} = 0,99$). Podpora súčasného užívania kanabisu ($\beta = 1,36$, $p = 0,05$; $p \text{ adj} = 0,42$) a zvýšený počet dní používania kanabisových požívateľín za posledné dva týždne ($\beta = 0,23$, $p = 0,06$; $p \text{ adj} = 0,51$) boli okrajové spojené s vyšším globálnym skóre PSQI (horší spánok). Ani jeden z týchto modelov nemal významné interakčné účinky medzi vekom a kanabisom (oba $p > 0,17$; oba $p \text{ adj} > 0,88$). Žiadne z meraní frekvencie/histórie kanabisu nesúviselo so žiadnou zo subškál PSQI (účinnosť spánku, latencia spánku, kvalita spánku, trvanie spánku, poruchy spánku, lieky na spanie a denná dysfunkcia), s výnimkou podpory súčasného užívania kanabisu, ktoré bolo spojené s horšou subjektívnou kvalitou spánku ($\beta = 1,34$, $p = 0,02$; $p \text{ adj} = 0,34$) a zvýšenou frekvenciou používania požívateľiny, ktorá bola spojená s horšou subjektívnou efektívnosťou spánku ($\beta = 0,03$, $p = 0,04$; $p \text{ adj} = 0,42$) a nižším spánkom trvanie ($p = 0,03$, $p = 0,01$; $p \text{ adj} = 0,34$). Tieto modely nemali významné interakcie (všetky $p > 0,41$; všetky $p \text{ adj} > 0,59$). Zistili sme trendové súvislosti medzi zvýšenou frekvenciou fajčenia kanabisu a horšou efektívnosťou spánku ($\beta = 0,01$, $p = 0,05$; $p \text{ adj} = 0,42$). Tento model nemal významný interakčný člen ($\beta = 0,01$, $p = 0,57$; $p \text{ adj} = 0,99$).

3.3. Asociácia hlásených priemerných kanabinoidných (THC/CBD) koncentrácie kanabisu s výsledkami spánku

Tabuľka 4 zobrazuje frekvencie uvádzaných priemerných koncentrácií THC a CBD v kanabise. Tabuľky 5 a 66 zahŕňajú jednotlivé regresné výstupy pre modely zamerané na asociácie hlásenej priemernej koncentrácie THC a CBD a všetky výsledky spánku kontrolujúce pohlavie, vek, súčasnú depresiu/úzkosť/stres a užívanie alkoholu. Hlásená priemerná koncentrácia THC nebola významne spojená s globálnym PSQI ani so žiadnou z podškál PSQI (všetky $p > 0,05$), hoci zvýšená hlásená priemerná koncentrácia THC bola trendom v súvislosti so zvýšenými poruchami spánku ($\beta = 0,06$, $p = 0,09$; $p \text{ adj} = 0,81$). Interakčný efekt nebol pre tento model významný ($p = 0,00$, $p = 0,52$; $p \text{ adj} = 0,65$). Zvýšená priemerná koncentrácia CBD však bola významne spojená s lepšou účinnosťou spánku ($\beta = -0,11$, $p = 0,01$; $p \text{ adj} = 0,08$) a trvaním spánku ($p = -0,25$, $p = 0,03$; $p \text{ adj} = 0,21$) a interakčné podmienky pre oba modely boli významné (oba $\beta < -0,01$, $p < 0,03$; $p \text{ adj} = 0,07 - 0,08$), čo naznačuje potenciálny zmierňujúci vplyv veku na tieto vzťahy. Na uľahčenie prezentácie obrázok 1 znázorňuje model interakcie tohto veku x priemernej koncentrácie CBD na dĺžke spánku a účinnosti spánku s vekom rozdeleným do dvoch vekových skupín oddelených priemerným vekom ($m = 31,45$), čo demonštruje trendové aj významné asociácie. staršej vekovej skupiny na tieto výsledky spánku v porovnaní s nevýznamnými vzťahmi v mladšej vekovej skupine.

Žiadny z hlavných účinkov užívania kanabisu na výsledky spánku neprežil viaceré porovnávacie korekčné testy prostredníctvom upravených hodnôt p (všetky $p \text{ adj} > 0,34$). Naše hlavné účinky súčasného užívania kanabisu, dni užívania kanabisu za posledné dva týždne, dni, keď sa kanabis užíval za posledné dva týždne na očakávania od kanabisu ako pomôcky pri spánku, boli trendové (všetky $p \text{ adj} = 0,07 - 0,09$) a hlavné účinkom hlásenej priemernej koncentrácie CBD na trvanie spánku bol trendový ($p \text{ adj} = 0,08$), ako aj podmienky interakcie CBD a veku pre tento model ($p \text{ adj} = 0,07$) po testoch korekcie upravenej hodnoty p .

4. Diskusia

V komunitnej vzorke dospelých miernych užívateľov kanabisu (v rozmedzí od ľahšieho až po ťažšie užívanie) so širokým vekovým rozsahom sme zistili, že užívanie kanabisu vo všeobecnosti a zvýšený počet dní užívania kanabisu súviseli so zvýšenými očakávaniami, že kanabis bude pomôckou pri spánku. Zistili sme, že podpora súčasného užívania kanabisu bola spojená s horšou subjektívnou kvalitou spánku a že vyššia frekvencia používania najmä požívateľín bola spojená s horšou subjektívnou efektívnosťou spánku, kratšou dĺžkou spánku a vyšším globálnym skóre PSQI (horší spánok). Zistili sme tiež, že vyššia priemerná koncentrácia CBD medzi súčasnými používateľmi bola spojená s lepšou účinnosťou spánku a skóre trvania spánku a že tento účinok bol významne zmiernený vekom, takže starší účastníci preukázali väčší účinok. Žiadny z týchto významných hlavných účinkov ani výrazná interakcia neprežili viaceré korekčné testy, ale niekoľko z nich malo trend významnosti v ich upravených hodnotách p .

Naše výsledky sú v súlade s výskumom, ktorý zistil, že užívanie kanabisu je často spojené s očakávaniami lepšieho spánku^{8–10,75–78} a že očakávania, že kanabis bude prostriedkom na spanie, sú spojené so zvýšeným množstvom a frekvenciou užívania kanabisu^{11,12}. Okrem toho predchádzajúce štúdie podporujú náš výsledok, že súčasné užívanie kanabisu je spojené so zlou kvalitou spánku subjektu^{19,20,22,23,79}, ale nepodarilo sa nám nájsť predchádzajúcu štúdiu zameranú na špecifické účinky kanabisových požívatín, najmä na spánok. Zatiaľ čo predchádzajúce štúdie používali orálne podávané CBD a THC (často v izolovaných alebo syntetických formách, ktoré sa zvyčajne nepoužívajú mimo laboratória) na skúmanie spánku, toto je prvá pozorovacia štúdia, ktorá sa zameriava konkrétne na asociácie kanabisových požívatín a spánku. Dôležité je, že naše merania užívania kanabisu zahŕňali podrobnosti o podávaní, ktoré sa v predchádzajúcich štúdiách zvyčajne nehodnotili (napríklad špecifika množstva a formy použitého kanabisu), čo nám umožňuje nahlásiť novú súvislosť medzi frekvenciou konzumácie kanabisu a negatívnymi výsledkami spánku. Replikácia tohto zistenia je dôležitá, pretože kanabis sa stáva čoraz dostupnejším a podáva sa prostredníctvom rôznych metód a zvýšených potencií, ktoré môžu mať rôzne vplyvy na výsledky spánku.

Hoci sme nenašli žiadne významné súvislosti medzi hlásenou koncentráciou THC a výsledkami spánku, naša analýza ukazuje, že vyššia hlásená priemerná koncentrácia CBD bola spojená so zlepšením spánku, je v súlade s predchádzajúcim výskumom. Výskum izolujúci účinky CBD ukázal, že stredná až vysoká dávka CBD má sedatívny účinok^{80–83} a je spojená so zvýšeným celkovým časom spánku, zníženou frekvenciou nočného vzrušenia a nižším celkovým globálnym skóre PSQI⁸⁴, čo znamená, že vyššia koncentrácia CBD je spojená so zlepšením spánku. . Niektoré výskumy však zistili, že CBD nemá žiadny vplyv na spánok⁸⁵ a je potrebné ďalšie skúmanie, aby sme pochopili jeho vplyv samotný a v kombinácii s rôznymi pomermi THC.

Naše výsledky zmiernovania vzťahu medzi hlásenou priemernou koncentráciou CBD a spánkom podľa veku sú nové a špekulovalo sa, že existujú vekové rozdiely v účinkoch kanabisu. Ako už bolo spomenuté, endokanabinoidný systém môže výrazne regulovať poruchy spánku a cirkadiánnu rytmus u starších jedincov^{42,43} a predpokladá sa, že kanabis sa môže metabolizovať pomalšie, keď dospelí ^{46,49–52}, čo má za následok jedinečné účinky užívania kanabisu v porovnaní s mladšími dospelými jedincami. Inými slovami, zmiernujúce účinky zistené v štúdii možno vysvetliť zvýšením veku, ktorý je spojený s rozdielmi vo farmakokinetike a farmakodynamike, ktoré môžu ovplyvniť biobehaviorálne účinky látok^{44,45}. Zatiaľ čo žiadna predchádzajúca štúdia nespolupracovala s touto teóriou pomocou biologických metód, špekulovali by sme, že zvyšovanie veku môže viesť k biologickým zmenám, ktoré by ovplyvnili metabolizmus, potenciálne zvýšili objem/distribúciu CBD v systéme užívateľa a zvýšili pozitívne účinky CBD na spánok. faktory. Mali by sa vykonať štúdie zamerané na väčšie vzorky dospelých v strednom a staršom veku, ako aj štúdie využívajúce biologické markery na analýzu potenciálnych zmien a faktorov v metabolizme THC/CBD.

Táto štúdia má niekoľko pozoruhodných obmedzení. Prvým sú potenciálne obmedzenia týkajúce sa vzorky. Mnohé z publikovaných štúdií, ktoré ukazujú, že zvýšená frekvencia užívania kanabisu má negatívny vplyv na spánok, má oveľa väčšiu veľkosť vzorky a zvyčajne pochádza zo vzoriek z populácie, zatiaľ čo naša štúdia bola vzorkou komunity užívajúcej kanabis. Našou vzorkou boli väčšinou ženy a tvorili ju jednotlivci, ktorí spĺňali kritériá pre mierne úzkostné poruchy. Naša vzorka mala navyše do značnej miery homogénne rasovo/etnické členenie (prevažne identifikujúce sa ako biele), čo obmedzuje zovšeobecnenie týchto zistení na iné rasové/etnické skupiny. Budúce štúdie by sa mali snažiť o rovnakú rovnováhu medzi mužmi a ženami, vzorku s rôznorodejším rasovým pozadím a vzorku, ktorá je potenciálne bez úzkostných porúch. Okrem toho naša vzorka pochádzala zo štátu (Colorado), kde je kanabis rekreačne legálny a jednotlivci v tejto štúdii môžu mať pozitívnejšie názory na kanabis ako tí v štátoch s prísnejšími zákonmi o kanabise. Po druhé, sú to obmedzenia týkajúce sa niektorých našich opatrení týkajúcich sa kanabisu. Spoliehali sme sa na opatrenia vlastného hlásenia, ktoré obmedzovali naše znalosti o presnej koncentrácii CBD / THC, takže naše odpovede by mohli mať potenciálne skreslenie pri pripomenutí a chybu odozvy. Naše meranie kanabisových požívatín zahŕňalo všetky formy (kapsuly, jedlo a nápoje) a budúce štúdie by mali rozlišovať spôsoby podávania na ešte jemnejšej úrovni. Okrem toho, naša otázka o očakávaní kanabisu bola všeobecnej povahy a neumožňovala nuansovanú interpretáciu (v zmysle konkrétnych výsledkov spánku), ani potenciálne reakcie kanabisu zhoršujúceho problémy so spánkom a budúce štúdie by mali zahŕňať konkrétnejšie miery očakávaní zlepšeného spánku. Po tretie, sú obmedzenia týkajúce sa našich opatrení týkajúcich sa spánku. Merania spánku použité v súčasnej štúdii (PSQI) boli široké a všeobecnej povahy a pomocou jemnejších a podrobnejších meraní, ako sú denné denníky spánku⁹, by sa mohli poskytnúť presnejšie zistenia. Okrem toho, subjektívne merania spánku preukázali problémy so spoľahlivosťou a konzistenciou v porovnaní s objektívnymi meraniami správania pri spánku (ako je aktigrafia)^{86–88}. Budúce štúdie by mali zahŕňať subjektívne aj objektívne merania spánku s cieľom poskytnúť komplexnú analýzu, ktorá umožní, aby sa tieto samostatné merania navzájom dopĺňali.

Navyše, toto je prierezový dizajn a my vážame vyvodiť kauzálne závery z našich výsledkov za predpokladu, že je možné, že tí, ktorí majú horšie problémy so spánkom, si prednostne vyberajú jedlá alebo vyššie koncentrácie CBD, možno preto, že si myslia, že dlhšie trvanie účinku by mohlo mať viac výhod pre udržanie spánku alebo že CBD môže pomôcť pri problémoch so spánkom. Za predpokladu, že existujú dôkazy o obojsmernom vzťahu medzi týmito vlastnosťami, takže skoré užívanie kanabisu predpovedá neskoršie problémy so spánkom^{31,89,90} a skoré zovšeobecnené problémy so spánkom predpovedajú neskoršie užívanie kanabisu^{31,91–94}, nemôžeme urobiť definitívne kauzálne tvrdenia. Napokon, naše hlavné účinky užívania kanabisu na výsledky spánku neprežili viaceré korekčné testy, hoci naše hlavné účinky správania/histórie kanabisu na očakávania kanabisu ako pomôcky na spanie boli trendové, ako aj hlavný vplyv uvádzanej priemernej koncentrácie CBD na trvanie spánku. a podmienky interakcie CBD a veku pre tento model. Vzhľadom na prieskumný charakter tejto štúdie, ako aj na nové aspekty a význam pre vznikajúcu oblasť výskumu kanabisu sa

domnievame, že výsledky tejto štúdie majú hodnotu a význam pre budúce návrhy a implementáciu výskumu.

5. Závěry

V súhrne sme našli dôkazy o tom, že užívatelia kanabisu mali zvýšené očakávania od kanabisu ako pomôcky na spanie, ale zistili sme obmedzenú podporu toho, aby sa užívanie kanabisu spájalo s výsledkami spánku, s výnimkou súčasnej podpory užívania kanabisu, ktorá je spojená s horšou subjektívnou kvalitou spánku a zvýšenou frekvenciou jedlé použitie je spojené s horšou subjektívnou spánkovou účinnosťou, kratším trvaním spánku a horším globálnym skóre PSQI. Okrem toho sme našli nové dôkazy o tom, že vek zmiernuje pozitívnu súvislosť medzi uvádzanou priemernou silou koncentrácie CBD a lepším trvaním spánku a efektívnosťou. Budúci výskum by sa mal zamerať na nové metódy podávania kanabisu, ako aj na terapeutické účinky CBD na spánok v celom vekovom spektre.

Zvýraznenie:

- Užívanie kanabisu spojené so zvýšeným očakávaním, že kanabis zlepšuje spánok
- Obmedzená podpora, že kanabis je spojený s výsledkami spánku (PSQI)
- Súčasné užívanie kanabisu predpovedá zníženú subjektívnu kvalitu spánku
- Zvýšená frekvencia konzumácie požívatín predpovedala horšiu subjektívnu efektívnosť spánku, nižšie trvanie spánku a vyššie globálne skóre PSQI.
- Vek pravdepodobne zmiernuje účinok uvádzanej koncentrácie CBD na lepšie trvanie spánku a efektívnosť

Podakovanie:

Autori sa chcú poďakovať účastníkom a výskumným asistentom za ich čas a príspevok k údajom pre tento rukopis.

Financovanie: Podporené grantmi National Institutes of Health (R01DA044131 pre LCB).

Referencie

1. Sheehan CM, Frochen SE, Walsemann KM, Ailshire JA. Are U.S. adults reporting less sleep?: Findings from sleep duration trends in the National Health Interview Survey, 2004–2017. *Sleep*. 2019. doi:10.1093/sleep/zsy221 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Roth T. Insomnia: Definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: Results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res*. 2004. doi:10.1016/j.jpsychores.2004.02.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, Bush AJ. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*. 2005. [PubMed] [Google Scholar]

5. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: The role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. doi:10.1210/jc.2005-0035 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010. doi:10.1093/sleep/33.5.585 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med.* 2010. doi:10.1016/j.socscimed.2010.05.041 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Pedersen W, Sandberg S. The medicalisation of revolt: A sociological analysis of medical cannabis users. *Sociol Heal Illn.* 2013. doi:10.1111/j.1467-9566.2012.01476.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Goodhines PA, Gellis LA, Kim J, Fucito LM, Park A. Self-Medication for Sleep in College Students: Concurrent and Prospective Associations With Sleep and Alcohol Behavior. *Behav Sleep Med.* 2019. doi:10.1080/15402002.2017.1357119 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Bachhuber M, Arnsten JH, Wurm G. Use of Cannabis to Relieve Pain and Promote Sleep by Customers at an Adult Use Dispensary. *J Psychoactive Drugs.* 2019. doi:10.1080/02791072.2019.1626953 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Blevins CE, Banes KE, Stephens RS, Walker DD, Roffman RA. Change in motives among frequent cannabis-using adolescents: Predicting treatment outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 2016. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.08.018 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Lee CM, Neighbors C, Hendershot CS, Grossbard JR. Development and preliminary validation of a comprehensive Marijuana motives questionnaire. *J Stud Alcohol Drugs.* 2009. doi:10.15288/jsad.2009.70.279 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.* 2015. doi:10.1016/j.schres.2015.01.033 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2017. doi:10.1007/s11920-017-0775-9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Bedi G, Foltin RW, Gunderson EW, et al. Efficacy and tolerability of high-dose dronabinol maintenance in HIV-positive marijuana smokers: A controlled laboratory study. *Psychopharmacology (Berl).* 2010. doi:10.1007/s00213-010-1995-4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Cousens K, DiMascio A. (-)δ⁹ THC as an hypnotic - An experimental study of three dose levels. *Psychopharmacologia*. 1973. doi:10.1007/BF00437513 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: Cocaine, ecstasy and marijuana. *Sleep Med Rev*. 2008. doi:10.1016/j.smrv.2007.12.004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Tassinari CA, Ambrosetto G, Peraita-Adrado MR, Gastaut H. The neuropsychiatric syndrome of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and cannabis intoxication in naive subjects - A clinical and polygraphic study during wakefulness and sleep. In: *Marihuana and Medicine*. ; 1999. [Google Scholar]
19. Johnson EO, Breslau N. Sleep problems and substance use in adolescence. *Drug Alcohol Depend*. 2001. doi:10.1016/S0376-8716(00)00222-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Klonoff H, Clark C. Drug patterns in the chronic marijuana user. *Subst Use Misuse*. 1976. doi:10.3109/10826087109045531 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Conroy DA, Kurth ME, Strong DR, Brower KJ, Stein MD. Marijuana use patterns and sleep among community-based young adults. *J Addict Dis*. 2016. doi:10.1080/10550887.2015.1132986 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Fakier N, Wild LG. Associations among sleep problems, learning difficulties and substance use in adolescence. *J Adolesc*. 2011. doi:10.1016/j.adolescence.2010.09.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Ogeil RP, Phillips JG, Rajaratnam SMW, Broadbear JH. Risky drug use and effects on sleep quality and daytime sleepiness. *Hum Psychopharmacol*. 2015. doi:10.1002/hup.2483 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Ogeil RP, Cheetham A, Mooney A, et al. Early adolescent drinking and cannabis use predicts later sleep-quality problems. *Psychol Addict Behav*. 2019. doi:10.1037/adb0000453 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Bolla KI, Lesage SR, Gamaldo CE, et al. Sleep disturbance in heavy marijuana users. *Sleep*. 2008. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. Troxel WM, Ewing B, D'Amico EJ. Examining racial/ethnic disparities in the association between adolescent sleep and alcohol or marijuana use. *Sleep Heal*. 2015. doi:10.1016/j.sleh.2015.03.005 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Mednick SC, Christakis NA, Fowler JH. The spread of sleep loss influences drug use in adolescent social networks. *PLoS One*. 2010. doi:10.1371/journal.pone.0009775 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. McKnight-Eily LR, Eaton DK, Lowry R, Croft JB, Presley-Cantrell L, Perry GS. Relationships between hours of sleep and health-risk behaviors in US adolescent students. *Prev Med (Baltim)*. 2011. doi:10.1016/j.ypmed.2011.06.020 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29. Freeman D, Brugha T, Meltzer H, Jenkins R, Stahl D, Bebbington P. Persecutory ideation and insomnia: Findings from the second British National Survey Of Psychiatric Morbidity. *J Psychiatr Res*. 2010. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.03.018 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Roane BM, Taylor DJ. Adolescent insomnia as a risk factor for early adult depression and substance abuse. *Sleep*. 2008. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
31. Wong MM, Brower KJ, Zucker RA. Childhood sleep problems, early onset of substance use and behavioral problems in adolescence. *Sleep Med*. 2009. doi:10.1016/j.sleep.2008.06.015 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Bohnert KM, Bonar EE, Arnedt JT, Conroy DA, Walton MA, Ilgen MA. Utility of the comprehensive marijuana motives questionnaire among medical cannabis patients. *Addict Behav*. 2018. doi:10.1016/j.addbeh.2017.08.001 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Hayaki J, Herman DS, Hagerty CE, de Dios MA, Anderson BJ, Stein MD. Expectancies and self-efficacy mediate the effects of impulsivity on marijuana use outcomes: An application of the acquired preparedness model. *Addict Behav*. 2011. doi:10.1016/j.addbeh.2010.12.018 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Buckner JD. College cannabis use: The unique roles of social norms, motives, and expectancies. *J Stud Alcohol Drugs*. 2013. doi:10.15288/jsad.2013.74.720 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Gates P, Albertella L, Copeland J. Cannabis withdrawal and sleep: A systematic review of human studies. *Subst Abus*. 2016. doi:10.1080/08897077.2015.1023484 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Groce E The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. *J Med Regul*. 2018. doi:10.30770/2572-1852-104.4.32 [CrossRef] [Google Scholar]
37. Borodovsky JT, Crosier BS, Lee DC, Sargent JD, Budney AJ. Smoking, vaping, eating: Is legalization impacting the way people use cannabis? *Int J Drug Policy*. 2016. doi:10.1016/j.drugpo.2016.02.022 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Russell C, Rueda S, Room R, Tyndall M, Fischer B. Routes of administration for cannabis use – basic prevalence and related health outcomes: A scoping review and synthesis. *Int J Drug Policy*. 2018. doi:10.1016/j.drugpo.2017.11.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Lemberger L, Weiss JL, Watanabe AM, Galanter IM, Wyatt RJ, Cardon PV. Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Temporal Correlation of the Psychologic Effects and Blood Levels after Various Routes of Administration. *N Engl J Med*. 1972. doi:10.1056/NEJM197203302861303 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. i. absorption of thc and formation of 11-oh-thc and thcooh during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol.* 1992. doi:10.1093/jat/16.5.276 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Hutchison KE, Bidwell LC, Ellingson JM, Bryan AD. Cannabis and Health Research: Rapid Progress Requires Innovative Research Designs. *Value Heal.* 2019. doi:10.1016/j.jval.2019.05.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Murillo-Rodríguez E, Budde H, Veras AB, et al. The Endocannabinoid System May Modulate Sleep Disorders In Aging. *Curr Neuropharmacol.* 2019. doi:10.2174/1570159x17666190801155922 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Hodges EL, Ashpole NM. Aging circadian rhythms and cannabinoids. *Neurobiol Aging.* 2019. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.008 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Shaojun Shi UK. Age-Related Changes in PharmacokineticsNo Title. *Curr Drug Metab.* 2011. [Google Scholar]
45. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Dowling GJ, Weiss SRB, Condon TP. Drugs of abuse and the aging brain. *Neuropsychopharmacology.* 2008. doi:10.1038/sj.npp.1301412 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Linnebur SA, O'Connell MB, Wessell AM, et al. Pharmacy practice, research, education, and advocacy for older adults. *Pharmacotherapy.* 2005. doi:10.1592/phco.2005.25.10.1396 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Corsonello A, Pedone C, Incalzi R. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr Med Chem.* 2010. doi:10.2174/092986710790416326 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Beauchet O Medical cannabis use in older patients: Update on medical knowledge. *Maturitas.* 2018. doi:10.1016/j.maturitas.2018.10.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Lammers M, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2014. doi:10.1016/j.arr.2014.01.007 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Ahmed AIA, Van Den Elsen GAH, Colbers A, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. *Psychopharmacology (Berl).* 2015. doi:10.1007/s00213-015-3889-y [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Mokrysz C, Freeman TP, Korkki S, Griffiths K, Curran HV. Are adolescents more vulnerable to the harmful effects of cannabis than adults? A placebo-controlled study in human males. *Transl Psychiatry*. 2016. doi:10.1038/tp.2016.225 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Azofeifa A, Mattson ME, Schauer G, McAfee T, Grant A, Lyerla R. National estimates of marijuana use and related indicators - National Survey on Drug Use and Health, United States, 2002–2014. *MMWR Surveill Summ*. 2016. doi:10.15585/mmwr.ss6511a1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Rotermann M. Analysis of trends in the prevalence of cannabis use and related metrics in Canada. *Heal Reports*. 2019. doi:10.25318/82-003-x201900600001-eng [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Haug NA, Padula CB, Sottile JE, Vandrey R, Heinz AJ, Bonn-Miller MO. Cannabis use patterns and motives: A comparison of younger, middle-aged, and older medical cannabis dispensary patients. *Addict Behav*. 2017. doi:10.1016/j.addbeh.2017.03.006 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Sobell LC, Maisto SA, Sobell MB, Cooper AM. Reliability of alcohol abusers' self-reports of drinking behavior. *Behav Res Ther*. 1979. doi:10.1016/0005-7967(79)90025-1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Martin-Willett R, Helmuth T, Abraha M, et al. Validation of a multisubstance online Timeline Followback assessment. *Brain Behav*. 2020. doi:10.1002/brb3.1486 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med*. 2006. doi:10.1097/01.mcp.0000245705.69440.6a [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Reyner LA, Horne JA, Reyner A. Gender- and age-related differences in sleep determined by home-recorded sleep logs and actimetry from 400 adults [published erratum appears in *Sleep* 1995 Jun;18(5):391]. *Sleep*. 1995. [PubMed] [Google Scholar]
61. Roehrs T, Roth T. Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse. *Sleep Med Rev*. 2001. doi:10.1053/smr.2001.0162 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Vollrath M, Wicki W, Angst J. The Zurich study - VIII. Insomnia: Association with Depression, Anxiety, Somatic Syndromes, and Course of Insomnia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1989. doi:10.1007/BF01759584 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005. doi:10.4088/JCP.v66n1008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. SAUNDERS JB, AASLAND OG, BABOR TF, DE LA FUENTE JR, GRANT M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early

Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*. 1993. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

65. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behav Res Ther*. 1995. doi:10.1016/0005-7967(94)00075-U [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

66. Gray JB, Woodall WH. The maximum size of standardized and internally studentized residuals in regression analysis. *Am Stat*. 1994. doi:10.1080/00031305.1994.10476035 [CrossRef] [Google Scholar]

67. R Foundation for Statistical Computing. R. Development Core Team: R: A language and environment for statistical computing. ISBN 3-900051-07-0, <http://www.R-project.org>. 2015.

68. Schmidt AF, Finan C. Linear regression and the normality assumption. *J Clin Epidemiol*. 2018. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.12.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. West, Finch, Curran. Structural equation models with non-normal variables: Problems and remedies. In: *Structural Equation Modeling: Concepts, Issues, and Applications*. ; 1995. [Google Scholar]

70. Hosmer DW Jr, Lemeshow S *Applied logistic regression* John Wiley & Sons; *Contemp Sociol*. 2004. [Google Scholar]

71. Jessen HC, Menard S. *Applied Logistic Regression Analysis*. *Stat*. 1996. doi:10.2307/2988559 [CrossRef] [Google Scholar]

72. Judd CM, McClelland GH, Ryan CS. *Data Analysis: A Model Comparison Approach to Regression, ANOVA, and Beyond*.; 2009.

73. Toothaker LE, Aiken LS, West SG. Multiple Regression: Testing and Interpreting Interactions. *J Oper Res Soc*. 1994. doi:10.2307/2583960 [CrossRef] [Google Scholar]

74. Benjamini Yoav ; Hochberg Y Controlling the False Discovery Rate - a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Methodological* 1995.pdf. *J R Stat Soc Ser B*. 1995. doi:10.2307/2346101 [CrossRef] [Google Scholar]

75. Ogborne AC, Smart RG, Adlaf EM. Self-reported medical use of marijuana: A survey of the general population. *CMAJ*. 2000. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

76. Belendiuk KA, Baldini LL, Bonn-Miller MO. Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly state-approved medical and psychiatric disorders. *Addict Sci Clin Pract*. 2015. doi:10.1186/s13722-015-0032-7 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

77. Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M. Medical Marijuana and Chronic Pain: a Review of Basic Science and Clinical Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2015. doi:10.1007/s11916-015-0524-x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

78. Altman BR, Mian MN, Slavin M, Earleywine M. Cannabis Expectancies for Sleep. *J Psychoactive Drugs*. 2019. doi:10.1080/02791072.2019.1643053 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Maple KE, McDaniel KA, Shollenbarger SG, Lisdahl KM. Dose-dependent cannabis use, depressive symptoms, and FAAH genotype predict sleep quality in emerging adults: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016. doi:10.3109/00952990.2016.1141913 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol*. 2004. doi:10.1097/01.jcp.0000125688.05091.8f [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Hsiao YT, Yi PL, Li CL, Chang FC. Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. In: *Neuropharmacology*. ; 2012. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.08.013 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Chagas MHN, Crippa JAS, Zuardi AW, et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J Psychopharmacol*. 2013. doi:10.1177/0269881112474524 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimaraes FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol*. 1993. doi:10.1177/026988119300700112 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. CARLINI EA, CUNHA JM. Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. *J Clin Pharmacol*. 1981. doi:10.1002/j.1552-4604.1981.tb02622.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, et al. No acute effects of Cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Front Pharmacol*. 2018. doi:10.3389/fphar.2018.00315 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J. Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. *J Sleep Res*. 1999. doi:10.1046/j.1365-2869.1999.00155.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Fernandez-Mendoza J The insomnia with short sleep duration phenotype: An update on it's importance for health and prevention. *Curr Opin Psychiatry*. 2017. doi:10.1097/YCO.000000000000292 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Lemola S, Ledermann T, Friedman EM. Variability of Sleep Duration Is Related to Subjective Sleep Quality and Subjective Well-Being: An Actigraphy Study. *PLoS One*. 2013. doi:10.1371/journal.pone.0071292 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

89. Winiger EA, Huggett SB, Hatoum AS, Stallings MC, Hewitt JK. Onset of regular cannabis use and adult sleep duration: Genetic variation and the implications of a predictive relationship. *Drug Alcohol Depend.* 2019. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.06.019 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Winiger E, Hugget S, Hatoum A, Stallings M & H J. The Relationship Between Early Regular Cannabis Use & Adult Sleep Duration: Genetic Variation and the Implications of a Predictive Relationship. *Drug Alcohol Depend.* 2019. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
91. Wong MM, Brower KJ, Fitzgerald HE, Zucker RA. Sleep Problems in Early Childhood and Early Onset of Alcohol and Other Drug Use in Adolescence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004. doi:10.1097/01.ALC.0000121651.75952.39 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Pasch KE, Latimer LA, Cance JD, Moe SG, Lytle LA. Longitudinal Bi-directional Relationships Between Sleep and Youth Substance Use. *J Youth Adolesc.* 2012. doi:10.1007/s10964-012-9784-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Hasler BP, Kirisci L, Clark DB. Restless Sleep and Variable Sleep Timing During Late Childhood Accelerate the Onset of Alcohol and Other Drug Involvement. *J Stud Alcohol Drugs.* 2016. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
94. Miller MB, Janssen T, Jackson KM. The Prospective Association Between Sleep and Initiation of Substance Use in Young Adolescents. *J Adolesc Heal.* 2017. doi:10.1016/j.jadohealth.2016.08.019 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]