

**Hodnotenie očakávaných účinkov kanabidiolu
(CBD) na akútne stres a úzkosť u zdravých
dospelých: randomizovaná krížová štúdia
(Voľný preklad)**

Autori:

Toni C. Spinella, Sherry H. Stewart, Julia Naugler, Igor Yakovenko, Sean P. Barrett

Publikované:

Online 4.4.2021

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8233292/>

Hodnotenie očakávaných účinkov kanabidiolu (CBD) na akútny stres a úzkosť u zdravých dospelých: randomizovaná krížová štúdia

Abstrakt

Odôvodnenie

Uvádza sa, že kanabidiol (CBD) zmierňuje stres a úzkosť, ale málo sa vie o tom, do akej miery sú takéto účinky výsledkom farmakologických faktorov v porovnaní s predpokladanými faktormi.

Ciele

Hodnotili sme, či samotná očakávaná dĺžka CBD môže ovplyvniť stres, úzkosť a náladu, a do akej miery presvedčenia týkajúce sa účinkov CBD predpovedali tieto reakcie.

Metódy

V tejto randomizovanej krížovej štúdii sa 43 zdravých dospelých (23 žien) zúčastnilo dvoch experimentálnych laboratórnych sedení, kde si sami sublingválne podávali konopný olej bez CBD. Počas jedného stretnutia boli (nesprávne) informovaní, že olej obsahuje CBD a na druhom stretnutí, že olej je bez CBD. Po podaní sa účastníci zapojili do Maastrichtského akútneho stresového testu (MAST). Variabilita srdcovej frekvencie (HRV) bola hodnotená nepretržite a subjektívny stav bol hodnotený na začiatku, 90 minút po podaní oleja, bezprostredne po MAST a po 10-minútovom období zotavenia.

Výsledky

Stav očakávanej CBD bol spojený so zvýšenou sedáciou, ako aj so zmenami v HRV, ktoré boli v súlade so zvýšenou reguláciou anticipačného stresu. Celkovo sa nevyskytli žiadne systematické zmeny v subjektívnom strese alebo úzkosti v závislosti od predpokladaného veku. Avšak účastníci, ktorí podporovali silné apriórne presvedčenie, že CBD má anxiolytické vlastnosti, hlásili výrazne zníženú úzkosť v podmienkach očakávanej CBD.

Záver

Očakávaná dĺžka CBD samotná ovplyvnila niekoľko subjektívnych a fyziologických reakcií. Okrem toho, faktory súvisiace s očakávaním boli zapojené do anxiolytických účinkov CBD pre tých, ktorí verili, že je to užitočné na takéto účely, zdôrazňujúc potrebu merania a kontroly očakávaných účinkov súvisiacich s CBD v klinickom výskume, ktorý zahŕňa podávanie CBD.

Doplňková informácia

Online verzia obsahuje doplnkový materiál dostupný na [10.1007/s00213-021-05823-w](https://doi.org/10.1007/s00213-021-05823-w).

Kľúčové slová: kanabidiol, CBD, kanabis, očakávanie, placebo, stres, úzkosť, afekt, anxiolytikum, subjektívna odpoveď

Úvod

V poslednom desaťročí došlo k výraznému nárastu používania kanabidiolu (CBD) na celom svete na terapeutické účely (Svetová zdravotnícka organizácia (Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) 2018). Jednou z potenciálnych aplikácií, ktorá vyvolala značný záujem, je liečba stresu a poruchy súvisiace s úzkosťou. Na zvieracích modeloch sa ukázalo, že CBD znižuje niekoľko reakcií súvisiacich s úzkosťou a stresom (Blessing et al. 2015), zatiaľ čo u ľudí je účinok CBD na stres a úzkosť trochu zmiešaný. Jedna štúdia zistila, že CBD malo menší vplyv na symptómy úzkosti v porovnaní s placebom na vzorke dospelých s obsedantno-kompulzívnou poruchou (Kayser et al. 2020), iné výskumy zistili, že CBD znižuje anxiogénne účinky vyvolané THC (Zuardi et al. 1982) a zmierňuje úzkosť spojenú so sociálnym stresom u zdravých jedincov (Zuardi et al. 1993, 2017) a jedincov so sociálnou úzkostnou poruchou (Bergamaschi et al. 2011; Masataka 2019). rozsah, v akom takéto anxiolytické účinky vyplývajú z farmakologických vlastností CBD a/alebo očakávanej dĺžky súvisiacej s CBD, nebol nikdy systematicky skúmaný.

Predpokladá sa, že účinky lieku u ľudí pozostávajú z priamych farmakologických účinkov súvisiacich so samotným liekom a z odpovede na placebo (Kirsch 1985). Predpokladá sa, že placebo efekt je sprostredkovaný presvedčením alebo očakávaniami pacienta o obsahu a účinkoch látky. Takéto očakávania môžu byť skutočne tvorené verbálnymi informáciami o obsahu a predpokladaných účinkoch látky, predchádzajúcej skúsenosti a pozorovacím učením (Kirsch 2018). Dôkazy naznačujú, že odpovede na placebo môžu predstavovať významnú časť terapeutickú odpovede na lieky, ako sú nikotínové substitučné terapie (Dar a Barrett 2014), antidepresíva (Laferton et al. 2018) a analgetiká (Klinger et al. 2018). Aj keď dizajn štúdie s aktívnou liečbou v porovnaní s placebom môže kontrolovať niektoré vplyvy nefarmakologických premenných, nie je možné úplne oddeliť účinky placeba od účinkov farmakologicky riadenej liečby pomocou takýchto návrhov (Wampold a kol. 2005; Lund a kol. 2014). Takže vzhľadom na súčasný stav výskumu podľa našich vedomostí neboli odpovede na placebo súvisiace s CBD nikdy systematicky skúmané. Ak sa pri CBD pozoroval placebo efekt, podporilo by to budúce hodnotenie toho, či farmakológia CBD interaguje s očakávaním tlmenia reakcií súvisiacich so stresom a úzkosťou pomocou úplne vyváženého dizajnu placeba (Rohsenow a Marlatt 1981).

Navrhli sme súčasnú randomizovanú krízovú štúdiu, aby sme vyhodnotili, či očakávaná dĺžka CBD, nezávisle od farmakológie, môže ovplyvniť akútny stres, úzkosť a reakcie nálady na štandardizovaný stresor vo vzorke zdravých dospelých. Po jednom orientačnom sedení sa subjektívne a fyziologické údaje zhromaždili v mnohých časových bodoch počas dvoch experimentálnych laboratórnych sedení v kontexte overeného protokolu indukcie stresu. Z hľadiska fyziologických ukazovateľov boli ako ukazovatele stresu a úzkosti zvolené srdcová frekvencia (HR) a variabilita srdcovej frekvencie (HRV). Priemerná štvorcová postupná diferenciacia (RMSSD) je široko používaný index HRV, o ktorom sa predpokladá, že odráža parasympatický výstup a úspešnú emocionálnu reguláciu (Laborde et al. 2017). Predpokladá

sa teda, že nižší priemer RMSSD naznačuje väčšiu stresovú reakciu. Okrem toho sme sa snažili preskúmať, do akej miery sú aktivované individuálne rozdiely v názoroch na účinky CBD (t. j. očakávaná dĺžka odozvy), aby ovplyvnili reakcie na vnímané CBD vs. vnímané podávanie placebo. V súlade s predchádzajúcim výskumom očakávanej dĺžky (napr. Klinger a kol. 2018; Laferton a kol. 2018) sme predpokladali, že predpokladaný stav CBD bude spojený s odlišnými vzormi subjektívnych a fyziologických reakcií v porovnaní s očakávaným stavom bez CBD. Konkrétne sme očakávali, že predpokladaný stav CBD bude spojený s nižšími úrovňami subjektívnych a fyziologických indexov stresu, úzkosti a negatívneho vplyvu. Okrem toho očakávaná dĺžka odozvy má tendenciu byť sebaoptvrdzujúca, takže jednoduché očakávanie výskytu špecifickej reakcie (napr. zníženie úzkosti) zvýši pravdepodobnosť, že sa uvedená reakcia skutočne vyskytne (Kirsch 1985). Preto sa tiež predpokladalo, že schválenie silnejších presvedčení o potenciálnych výhodách CBD súvisiacich so stresom, úzkosťou a náladou bude spojené s najväčšími rozdielmi v zodpovedajúcich subjektívnych reakciách medzi týmito dvoma stavmi.

Metódy

Dizajn štúdie a účastníci

Uskutočnili sme trojčlennú (jedno orientačné sedenie, dve experimentálne sedenia), experimentálnu laboratórnu štúdiu v rámci jednotlivých subjektov so zdravými dospelými, ktorí boli komunitne prijatí z regionálnej samosprávy Halifax (Nové Škótsko, Kanada). Neboli sme schopní vykonať a priori analýzu sily pre náš konkrétny analytický prístup (všeobecné odhadovacie rovnice) kvôli našim parametrom návrhu štúdie v rámci predmetu. Na odstránenie tejto bariéry sme po zbere údajov vykonali výpočet výkonu pomocou podobného, ale menej výkonného analytického prístupu (ANOVA s opakovaným meraním) v G*Power. Na základe agregovaných veľkostí účinkov placebo efektov pre stavy, ktoré sú veľmi prístupné placebo efektu (napr. úzkosť; $d = 0,29$; Wampold a kol. 2005), sa očakáva, že budeme mať aspoň 85 % silu na detekciu v rámci faktora účinky s veľkosťou vzorky použitou v tejto štúdii. Preto sme očakávali, že budeme mať dostatočnú štatistickú silu na testovanie našich hypotéz štúdie (t. j. hlavné účinky, obojsmerné interakcie).

Účastníci museli mať minimálne 19 rokov, keďže v Novom Škótsku ide o plnoletosť. Výberové kritériá zahŕňali ≥ 1 celoživotné užívanie kanabisu, čo sa vyžadovalo na zabezpečenie toho, aby subjekty mali určité skúsenosti a znalosti o kanabise v snahe do určitej miery štandardizovať očakávania. Aby sa zaistilo, že účastníci mohli splniť abstinенčné požiadavky, do štúdie boli zaradení iba jednotlivci, ktorí uviedli, že užívali kanabis dva alebo menej dní v týždni za posledný mesiac. Aby sa zaistilo, že test studeného tlaku (CPT) bude dobre tolerovaný, účastníci museli byť zdravotne zdraví a bez akýchkoľvek vážnych zdravotných ťažkostí alebo akejkoľvek anamnézy mdloby, záchvatov, porúch krvného obehu, srdcových problémov, vysokého krvného tlaku, diabetes, omrzliny alebo akékoľvek poranenie, bolesť alebo zlomenina pravej ruky/ramene (Mitchell a kol. 2004; Birnie a kol. 2011). Subjekty boli tiež vylúčené, ak hlásili súčasné užívanie liekov na predpis (okrem antikoncepcie u žien) alebo akúkoľvek súčasnú psychiatrickú poruchu, ktorú diagnostikoval zdravotnícky

pracovník, vrátane porúch súvisiacich s užívaním látok (Americká psychiatrická asociácia 2013). Tieto vylúčenia pomohli zabrániť tomu, aby už existujúce neurofyziologické alebo psychologické stavy ovplyvňovali subjektívny a fyziologický stres, náladu a úzkostné reakcie na laboratórny stresor. Od účastníkov sa tiež vyžadovalo, aby boli naivní kanabisovým olejom (na zvýšenie dôveryhodnosti manipulácie s olejom) a nikdy predtým sa nezúčastnili štúdie vykonanej našou skupinou, ktorá zahŕňala podvod.

Vyvolanie stresu a úzkosti

Maastrichtský akútny stresový test (MAST; Smeets et al. 2012) bol použitý na vyvolanie stresu a stavovej úzkosti v našej vzorke. MAST bol vybraný, pretože má fyzické aj psychologické vlastnosti, o ktorých sa preukázalo, že spoľahlivo vyvolávajú subjektívne a fyziologické reakcie spojené so stresom a úzkosťou v laboratórnych podmienkach (Smeets a kol. 2012; Bali a Jaggi 2015) počas viacerých sedení, s malým zvykom. (Quaedflieg et al. 2017). Fyzickým znakom je CPT a psychologickým znakom mentálne aritmetické problémy, ktoré zahŕňajú psychosociálnu hodnotiacu hrozbu (Smeets et al. 2012; Bali a Jaggi 2015).

Podľa validovaného protokolu (Smeets et al. 2012) MAST zahŕňal 5-minútovú anticipačnú fázu, v ktorej sú účastníkom vysvetlené inštrukcie a postupy, po ktorej nasledovala 10-minútová fáza akútneho stresu. Počas stresovej fázy sa účastníci zapájali do skúšok, ktoré sa striedali medzi (i) ponorením ruky do ľadovo studenej vody (2 °C) (tj CPT) a (ii) počítaním dozadu v krokoch po 17 alebo 13, počínajúc od náhodných štyroch -ciferné číslo. Obe úlohy sú kombinované s negatívnym sociálno-hodnotiacim tlakom (t. j. negatívna spätná väzba a videonahrávka).

Opatrenia

Fyziologické opatrenia

Údaje z elektrokardiogramu (EKG) sa zbierali nepretržite počas experimentálnych relácií s použitím elektronického modulu snímača Equivital EQ02 (SEM) vybaveného namontovaným pásom Life Monitor (ADInstruments; [ADI], Colorado Springs, USA). Prístroj EQ02 meral signál EKG na dvoch kanáloch cez tri elektródy pri vzorkovacej frekvencii 1000 Hz. Nespracované signály EKG boli neskôr prenesené do počítača a použité na výpočet indexov srdcovej frekvencie a HRV, čo je robustné, neinvazívne fyziologické opatrenie, ktoré sa používa na hodnotenie reakcií na stres a úzkosť (Kim et al. 2018).

Demografické a CBD hodnotenia viery

Demografické informácie vrátane veku, pohlavia, etnickej príslušnosti a úrovne vzdelania sa zbierali pomocou dotazníka zostaveného výskumníkom. Okrem toho sa pomocou troch jednopoložkových otázok zostavených výskumníkom zhromaždili informácie o základných / a priori presvedčeniach účastníkov o účinkoch CBD. Účastníci informovali o tom, do akej miery

veria vyhláseniam o vlastnostiach CBD súvisiacich s náladou, stresom a úzkosťou (tj „zlepšuje náladu“, „znižuje stres, „znižuje úzkosť“) na 10-bodovej škále (1- „Vôbec nie“, 10 – „Úplne“). Informácie o frekvencii užívania kanabisu za celý život a za posledný mesiac sa zbierali pomocou jednotlivých položiek prostredníctvom telefonického skríningu ako súčasť kritérií výberu štúdie.

Hodnotenie subjektívneho stresu, úzkosti, nálady a účinku drogy

Účastníci uviedli svoj aktuálny subjektívny stav pomocou kombinácie overených meraní a výskumníkov zostavených jednopoložkových škál. Subjektívny stres bol hodnotený pomocou jednopoložkovej numerickej hodnotiacej škály (NRS), kde subjekty hodnotili mieru, do akej sa cítili „stresované“ na 10-bodovej škále (1 – „vôbec nie“, 10 – „extrémne“). Ukázalo sa, že podobné jednopoložkové škály preukazujú adekvátnu konštruktívnu validitu (korelácie medzi 0,45 a 0,66 s inými overenými mierami stresu) a diskriminačnú validitu (t. j. stresované vs. nestresované stavy) (Lesage et al. 2012).

Subjektívna úzkosť bola hodnotená šesťpoložkovou skrátenou stavovou verziou State-Trait Anxiety Inventory (STAI-S-SF; Marteau a Bekker 1992). Účastníci hodnotili šesť výrokov o svojom aktuálnom stave (napr. „Som napätý“) a hodnotili ich na 4-bodovej škále (1 – „Vôbec nie“, 4 – „Veľmi veľa“). Ukázalo sa, že STAI-S-SF má dobrú spoľahlivosť ($\alpha = 0,82$; Marteau a Bekker 1992). Vytvára tiež prijateľnú validitu, generuje podobné skóre, aké sa získalo pomocou úplného 20-položkového STAI-S (Spielberger 1983) (korelácia celkového skóre 0,91; Marteau a Bekker 1992), ktorá je citlivá na rýchle od stavu závislé fluktuácie úzkosti (Rossi a Pourtois 2012). Na výpočet celkového skóre úzkosti boli tri pozitívne položky STAI-S-SF najskôr spätne hodnotené. Ďalej sa všetky skóre spočítali a potom vynásobili 20/6, aby sa získali celkové skóre medzi 20 a 80.

Subjektívna nálada bola hodnotená pomocou desaťpoložkového medzinárodného plánu pozitívnych a negatívnych vplyvov, krátka forma (I-PANAS-SF; Thompson 2007). Účastníci boli požiadaní, aby ohodnotili, do akej miery v súčasnosti pociťujú zoznam pozitívnych vplyvov (napr. „Pozor“, „Inšpirovaný“) a negatívnych vplyvov (napr. „Rozrušený“, „Nepriateľský“) na 5 bodoch. stupnica (1 – „veľmi mierne alebo vôbec“, 5 – „extrémne“). Ukázalo sa, že subškály pozitívnych aj negatívnych vplyvov I-PANAS-SF majú primeranú spoľahlivosť ($\alpha = 0,78$ a $0,76$), ako aj prijateľnú konvergentnú validitu s mierami subjektívnej pohody (Thompson 2007). Na výpočet celkového skóre sa päť položiek z každej subškály v rámci I-PANAS-SF sčítalo, aby sa vytvorilo skóre pozitívneho vplyvu a negatívneho vplyvu (skóre subškály sa pohybuje medzi 5 a 25).

Subjektívne účinky liekov boli hodnotené pomocou šesťpoložkovej škály Brief Biphasic Alcohol Effects Scale (B-BAES; Rueger et al. 2009). Účastníci hodnotili, do akej miery tri položky sedácie (napr. „Usedené“) a tri položky stimulácie (napr. „Nabitý energiou“) opisujú ich aktuálne pocity na 10-bodovej škále (1 – „Vôbec nie“, 10 – „Extrémne“). Subškály v

rámci B-BAES korelovali vysoko (0,92–0,97) s plnou formou BAES (Martin et al. 1993), čo preukázalo primeranú validitu kritéria a preukázalo vynikajúcu spoľahlivosť vnútornej konzistencie ($\alpha = 0,89–0,91$ Rueger a král 2013). Hoci B-BAES bol pôvodne vyvinutý na vyhodnotenie bifázických stimulačných a sedačných účinkov spojených s užívaním alkoholu, otázky nie sú špecifické pre alkohol, a preto sa v tejto štúdii použili na posúdenie subjektívnych účinkov liekov súvisiacich so sedáciou a stimuláciou. Na výpočet celkového skóre sa tri položky z každej z dvoch podškál v rámci B-BAES sčítali, aby sa vytvorilo skóre sedácie a stimulácie (rozsah skóre podškály medzi 10 a 30). Okrem toho dve položky NRS zostavené výskumníkom („intoxikovaný“, „uvoľnený“) hodnotené na 10-bodovej škále (1 – „vôbec nie“, 10 – „extrémne“) boli zahrnuté do hodnotenia potenciálnych účinkov súvisiacich s drogami.

Postupy

Po potvrdení oprávnenosti prostredníctvom telefonického skríningu boli účastníci naplánovaní na úvodné orientačné stretnutie (~ 30 minút). Po poskytnutí súhlasu si účastníci nechali zmerať hmotnosť, o ktorej boli informovaní, že určí dávku oleja, ktorá im bude podaná počas ich experimentálnych sedení. Zhromaždili sa demografické informácie a informácie o hodnotení viery CBD. Potom boli naplánované dve experimentálne sedenia medzi 10:30 a 18:00. Laboratórne nastavenie, postup testovania a denná doba sa udržiavali konštantné pre každého účastníka počas všetkých sedení, aby sa minimalizovali cirkadiánne výkyvy v reakcii na stres (Nicolson a van Diest 2000). Ženy, ktoré nepoužívali antikoncepciu, boli testované počas luteálnej fázy svojho menštruačného cyklu, aby sa minimalizovali výkyvy v stresovej reakcii súvisiace s menštruačným cyklom (Barel et al. 2018). Experimentálne sedenia boli oddelené minimálne 1 týždňom a maximálne 1 mesiacom.

Všetci účastníci dostali konopný olej bez CBD počas oboch experimentálnych sedení, ale počas každej relácie dostali rôzne pokyny o obsahu CBD v oleji (hovorené s obsahom CBD vs. bez CBD), v náhodnom poradí. To vyvolalo dve podmienky: (a) povedané CBD, podané bez CBD; (b) povedané bez CBD, podávané bez CBD, čo umožňuje posúdenie účinkov očakávanej dĺžky súvisiacej s CBD, nezávisle od farmakológie (Sutton 1991). Experimentátori boli slepí voči predpokladanej podmienke, pretože olej podával nezávislý slepec, ktorý inak neinteragoval s účastníkom, a účastníci boli slepí voči skutočnej farmakológii oleja.

Experimentálne sedenia (~ 3 hodiny) sa uskutočnili po minimálne 72-hodinovej abstinencii od kanabisu, vzhľadom na ~31-hodinový polčas CBD a THC u zriedkavých užívateľov (Smith-Kielland a kol. 1999; Millar a kol. 2018). Okrem toho bola potrebná 12-hodinová abstinencia od alkoholu, fajčenia tabaku a iných drog (Holford 1987; Benowitz a Jacob 1994). Účastníci boli tiež požiadaní, aby sa zdržali kofeínu minimálne 2 hodiny (Benowitz et al. 1995), ako aj hladovali 1 hodinu pred ich sedením. Abstinencia od látok bola overená prostredníctvom vlastnej správy, pretože všetci účastníci boli predbežne testovaní na zdravých, zriedkavých užívateľov kanabisu bez momentálnej závislosti od látok. Na zvýšenie súladu so študijnými

postupmi boli účastníkom zaslané viaceré e-mailové pripomenutia o ich nadchádzajúcich experimentálnych stretnutiach a príslušných požiadavkách na abstinenciu.

Po zbere základných subjektívnych a HRV údajov bol účastníkom sublingválne podávaný konopný olej nezávislým lekárom. Aby sa zvýšila vierohodnosť pokynov o obsahu lieku, účastníkom bol prezentovaný ich pridelený olej v obale v súlade s poskytnutými pokynmi. Účastníci boli informovaní počas procesu udeľovania súhlasu a nezávislým slepcom by po podaní oleja nasledovalo 90-minútové „obdobie absorpcie“ (na napodobnenie doby absorpcie CBD; Zuardi et al. 2017). Počas tohto obdobia mali účastníci k dispozícii neutrálne slovné hádanky a materiál na čítanie, aby si krátili čas. Po druhýkrát (po absorpcii) účastníci dokončili rovnakú batériu hodnotení ako na začiatku. Na vyvolanie stresu a stavovej úzkosti experimentátor podal protokol MAST. Ihneď po dokončení MAST boli subjektívne opatrenia znovu podané tretíkrát (po strese) a poslednýkrát o 10 minút neskôr (zotavenie).

Na konci každého experimentálneho sedenia boli účastníci požiadaní o obsah CBD v oleji, ktorý si sami aplikovali, s nasledujúcimi možnosťami odpovede „olej CBD“, „bez CBD/konopný olej“ alebo „Nie som si istý“. To slúžilo ako kontrola manipulácie, aby sa zistilo, či presvedčenia účastníkov týkajúce sa priradenia drog boli v súlade s obsahom CBD uvedeným v ich pokynoch. A priori sa rozhodlo, že relácie, pri ktorých účastník neveril, že poskytnuté informácie o obsahu CBD budú vylúčené z analýz, aby sa predišlo zmätku pri interpretácii výsledkov. Nakoniec, aby sa zaistilo, že klamlivá povaha štúdie nebude odhalená potenciálnym budúcim účastníkom, úplné zhrnutie povahy a cieľov štúdie bolo odložené až do ukončenia zberu údajov štúdie.

Zber údajov a predbežné spracovanie EKG

Nespracované údaje EKG boli extrahované zo zvodu II pomocou softvéru LabChart Pro (modul HRV 2.0; ADI). HRV sa vypočítala extrakciou intervalov RR od úderu k úderu. Ektopické úderky boli vylúčené z analýz pomocou Lomb-Scargleho periodogramu, aby sa umožnilo vylúčenie ektopických úderov bez interpolácie. Aby sa znížilo kolísanie základnej línie, všetky signály EKG prechádzali cez horný priepust (0,5 Hz). Všetky segmenty použité v analýzach boli vizuálne skontrolované na ektopické úderky a hluk. Ak hluk alebo ektopické úderky presiahli 5 % z celkového počtu úderov v segmente EKG, boli vylúčené. Ako základná línia bol vybraný 5-minútový segment bez artefaktov počas prvých 70 minút relácie. 5-minútový segment bol vybraný počas anticipačnej fázy MAST (anticipácia) a dva 5-minútové segmenty počas aritmetických a studených tlakových komponentov MAST boli spriemerované na výpočet HRV počas akútneho stresu (stresu). Posledný 5-minútový segment sa vybral 10 minút po MAST (zotavenie). Okrem toho sa frekvencia dýchania odvodená od EKG (EDR) manuálne vypočítala zo surového EKG zvodu II podľa odporúčaní (Brugnera et al. 2018).

Z údajov RR sa extrahovali srdcová frekvencia (HR) a koreňová stredná štvorcová postupná diferencia (RMSSD), index HRV v časovej oblasti. RMSSD je široko používaný index HRV, o

ktorom sa predpokladá, že odráža parasympatický výstup a úspešnú emocionálnu reguláciu (Laborde et al. 2017).

Štatistické analýzy

Štatistické analýzy boli vykonané v SPSS, verzia 25.0. Pre všetky primárne analýzy boli použité zovšeobecnené odhadovacie rovnice (GEE), pretože majú robustné odhady a dokážu prispôbiť chýbajúce údaje, ako aj nenormálne distribúcie (Hubbard et al. 2010). Uskutočnilo sa viacero modelov na výsledok, aby sa určila optimálna zhoda pre údaje na základe najnižšieho počtu parametrov a najnižšej kvázi pravdepodobnosti podľa kritéria modelu nezávislosti (QIC). Najprv sa vizuálne skrínovala závislá premenná, aby sa identifikovali pravdepodobné distribúcie, ktoré sa potom porovnali s kovariátnou štruktúrou špecifikovanou ako neštruktúrovaná. Po výbere optimálnej distribúcie sa testovali pravdepodobné kovariátne štruktúry. Vymeniteľná korelačná matica mala tendenciu byť najšetnejšia spomedzi všetkých modelov.

Subjektívne výsledky zahŕňali stres, stav úzkosti (STAI-S-SF), náladu (pozitívny a negatívny vplyv I-PANAS-SF) a účinky drog (sedácia a stimulácia B-BAES; intoxikácia; relaxácia). Pre subjektívne výsledky boli ako opakované faktory zadané čas (základná línia, postabsorpcia, post-stres, zotavenie) a predpokladaná dĺžka (CBD, CBD-free). Fyziologické výsledky zahŕňali HR a HRV (t.j. RMSSD). Fyziologické výsledky boli analyzované podobným spôsobom ako subjektívne výsledky. Konkrétne, čas (základná línia, očakávanie, stres, zotavenie) a predpokladaný stav (CBD, bez CBD) boli zadané ako opakované faktory a EDR bola zadaná ako kovariát na kontrolu respiračných vplyvov na HR a HRV (Brugnera et al. 2018). Účinky záujmu na subjektívne a fyziologické výsledky zahŕňali hlavné účinky času a interakcie medzi časom a stavom očakávania. Plánované post-hoc párové porovnania pomocou testov jednoduchých účinkov sa použili na skúmanie hlavných účinkov interakcií času a času podľa očakávaní. Skúmali sme tiež, či apriórne presvedčenia o CBD ovplyvnili zodpovedajúce reakcie na stres, úzkosť a náladu podľa predpokladaného stavu. Zodpovedajúce hodnotenie viery CBD a východiskové výsledné hodnoty boli zadané ako kovariáty. Čas (všetky časové body po podaní oleja: post-absorpcia, post-stres, zotavenie) a predpokladaný stav (CBD, CBD-free) boli zadané ako opakované faktory. Účinky záujmu zahŕňali predpokladaný stav podľa interakcií viery na celkový stres, úzkosť a hodnotenie nálady. Vzhľadom na to, že GEE v SPSS nemá schopnosť skúmať interakcie zahŕňajúce kontinuálne prediktory pomocou testov jednoduchých efektov, použili sme „geepack“ v R (verzia 4.0) na testovanie významných interakcií zahŕňajúcich hodnotenie viery CBD. Post-hoc testy jednoduchých účinkov zahŕňali kontrasty medzi predpokladanými podmienkami naprieč tromi úrovňami hodnotenia viery CBD (t.j. terciles). Všetky p-hodnoty menšie ako 0,05 sa považovali za významné. Okrem toho sa na kontrolu miery falošných objavov (FDR) v rámci každého testovaného modelu (t. j. rodiny) použila metóda Benjamini-Hochberg (Benjamini a Hochberg 1995). Prahová hodnota FDR bola nastavená na 0,05, takže existovala 5 % šanca, že akékoľvek zistenie v rámci každého modelu bolo falošným objavom. Všetky p-hodnoty boli hlásené v ich pôvodnom formáte, pokiaľ nebol prekročený prah FDR, v takom prípade boli hlásené upravené aj neupravené p-hodnoty.

Výsledky

Do štúdie bolo zahrnutých 43 účastníkov, ktorých komunita prijala medzi februárom 2019 a marcom 2020 (vek 19 – 62 rokov). Päť účastníkov sa po jednej relácii stiahol, ale ich údaje sa zachovali z relácie, ktorú absolvovali. Jeden účastník sa stiahol na 6 minút do MAST na svojej druhej relácii; teda ich údaje boli po postabsorpcii vylúčené. Spomedzi 302 zozbieraných fyziologických údajov bolo 43 vylúčených z dôvodu nadmerného šumu EKG alebo artefaktov presahujúcich 5 %. Okrem toho štyri relácie obsahovali nadmerný hluk počas jednej polovice (t. j. 5 minút) časového bodu stresu; teda priemer zo zostávajúceho 5-minútového segmentu sa použil na vyjadrenie akútneho stresu. Pokiaľ ide o subjektívne údaje, jeden prípad bol vylúčený z dôvodu chýbajúcich údajov (iba pre STAI-S-SF). Počas kontroly manipulácie všetky subjekty hlásili obsah oleja v súlade s pokynmi v 100% relácií. Súhrn charakteristík účastníkov je uvedený v tabuľke Tabuľka 1.1. Všetky koeficienty GEE pre interakcie, ako aj zodpovedajúce odhadované hraničné priemery a štandardné chyby sú uvedené v tabuľkách Tabuľky 2.2 a 3.3. Hlavné účinky času sú uvedené a opísané v online zdroji (doplnková tabuľka 1). Všetky modelové koeficienty GEE, ktoré nie sú súčasťou počiatočných hypotéz, sú uvedené v online zdroji (doplnková tabuľka 2) na účely popisu.

Najprv sme vyhodnotili, či existujú rozdiely v subjektívnej intoxikácii, relaxácii, sedácii a stimulácii podľa predpokladanej dĺžky (tabuľka (tabuľka 2).2). Pri intoxikácii, relaxácii a stimulácii sa nepozorovali žiadne signifikantné interakcie podmienok podľa času očakávania; boli však rozdiely v subjektívnej sedácii. V podmienkach očakávanej dĺžky CBD sa sedácia výrazne zvýšila od základnej línie po postabsorpciu ($p = 0,007$). V skutočnosti bola postabsorpčná sedácia vyššia v očakávanom stave CBD v porovnaní s očakávaným stavom bez CBD ($p = 0,002$). Alternatívne, v očakávanom stave bez CBD, subjekty hlásili nižšie úrovne sedácie počas zotavovania v porovnaní s post-stresom ($p = 0,019$) a východiskovou hodnotou ($p = 0,037$).

Ďalej sme skúmali, či samotná očakávaná dĺžka CBD tlmí subjektívny stres, úzkosť a náladové reakcie na akútny laboratórny stresor (tabuľka (tabuľka 2).2). Po prvé, hlavné účinky času ukázali, že MAST bola účinná pri vyvolávaní subjektívneho stresu, úzkosti a negatívneho vplyvu u všetkých subjektov, bez ohľadu na predpokladaný stav (základná línia vs. post-stres, všetky $p < 0,001$). Pozrite si Doplnkové súbory, kde nájdete rozpis zistení týkajúcich sa hlavných účinkov času. Žiadna z interakcií podmienok podľa času podľa očakávania nedosiahla štatistickú významnosť (obr. (obr. 11)).

Aby sme otestovali, či očakávaná dĺžka ovplyvnila fyziologické markery akútneho stresu, vyhodnotili sme interakcie podmienok podľa očakávania predpovedajúcich HR a RMSSD, index HRV v časovej oblasti (tabuľka (tabuľka 2).2). Po prvé, hlavné účinky času boli pozorované pre HR aj RMSSD, ktoré mali tendenciu sa výrazne meniť od očakávania k stresu (zvýšenie HR, $p = 0,020$; zníženie RMSSD, $p = 0,002$), čo naznačuje, že MAST bol úspešný pri navodení fyziologického stresu. Pozrite si doplnkové súbory, kde nájdete rozpis zistení týkajúcich sa hlavných účinkov času. Pre HR sa nepozorovala žiadna interakcia medzi časom a očakávaním; avšak významná interakcia bola pozorovaná pre RMSSD (obr. (obr.2).2). V

RMSSD dominuje aktivita parasympatického nervového systému (Laborde et al. 2017); preto sa predpokladá, že nižšia stredná RMSSD predstavuje väčšiu reakciu na stres. V podmienkach očakávaného CBD sa RMSSD výrazne zvýšilo od základnej hodnoty k očakávaniu ($p = 0,007$), potom sa znížilo počas stresu ($p < 0,001$) a následne sa zvýšilo pri zotavení ($p < 0,001$). RMSSD bola významne vyššia pri zotavení v porovnaní s východiskovou hodnotou ($p < 0,001$). Na druhej strane, v podmienkach očakávaného obdobia bez CBD bola RMSSD porovnateľná počas základnej línie, očakávania a stresu. Avšak, podobne ako pri očakávanej podmienke CBD, RMSSD bola nižšia počas stresu v porovnaní s zotavením v očakávanej podmienke bez CBD ($p < 0,001$). RMSSD počas zotavovania bola tiež vyššia ako východisková hodnota ($p < 0,001$).

Ďalej, aby sme preskúmali možnosť, že vplyvy súvisiace s očakávaním na subjektívny stres, úzkosť a náladové reakcie boli potlačené stresovou úlohou, hodnotili sme, či stav očakávania ovplyvnil celkový stres, úzkosť a hodnotenie nálady po podaní oleja (tj postabsorpcia, post-stres a zotavenie) (Tabuľka (Tabuľka 3).3). Hlavný účinok predpokladanej dĺžky bol pozorovaný pri pozitívnom vplyve tak, že boli hlásené vyššie celkové hodnotenia pozitívneho vplyvu, keď účastníci očakávali olej bez CBD v porovnaní s olejom obsahujúcim CBD. FDR pre toto zistenie však prekročilo 5 % prah, čo naznačuje, že mohlo ísť o falošne pozitívne výsledky. Pre žiadne iné subjektívne hodnotenie neboli identifikované žiadne významné hlavné účinky predpokladanej dĺžky, čo naznačuje, že sa nelíšia podľa predpokladanej dĺžky.

Aby sme zhodnotili, či apriórne presvedčenia o účinkoch CBD na stres, úzkosť a náladu rozdielne ovplyvnili následné reakcie na stres, úzkosť a náladu, skúmali sme interakcie medzi hodnoteniami viery a predpokladanou dĺžkou. Názory na potenciálne účinky CBD sú znázornené v online zdroji (doplnkový obrázok 1). Stručne povedané, hodnotenia stresu, úzkosti a nálady boli negatívne skreslené tak, že väčšina účastníkov podporovala presvedčenia bližšie k hornému koncu škály (t. j. 10). Pri subjektívnych hodnoteniach úzkosti bola pozorovaná významná viera v interakciu predpokladanej dĺžky (obr. (obr. 3).3). Post-hoc testy jednoduchých účinkov v R ukázali, že schválenie silnejších presvedčení, že CBD znižuje úzkosť (tretí tercile [rozsah: 9–10]) ovplyvnilo celkovú úroveň úzkosti podľa predpokladanej dĺžky ($p = 0,009$). Konkrétne tí, ktorí podporovali vyššie a priori presvedčenie, že CBD znižuje úzkosť, hlásili výrazne menšiu úzkosť, keď boli vedení k očakávaniu oleja CBD, ako keď boli vedení k očakávaniu oleja bez CBD. Tí, ktorí podporovali nižšie hodnotenie viery (prvý tercile [rozsah: 1–6] a druhý tercile [rozsah: 7–8]), uvádzali podobné úrovne úzkosti v rámci predpokladanej dĺžky. Pri celkovom hodnotení stresu alebo nálady sa nepozorovala žiadna významná viera v interakcie podmienok očakávanej dĺžky.

Diskusia

Toto bola prvá štúdia podľa našich vedomostí, ktorá experimentálne manipulovala a hodnotila účinky očakávanej dĺžky CBD. Predchádzajúce výskumy ukázali, že podávanie CBD tlmí úzkostné a stresové reakcie u ľudí (Zuardi a kol. 1993, 2017; Bergamaschi a kol. 2011; Masataka 2019); nie je však jasné, či takéto účinky vyplývajú z farmakologických vlastností a/alebo očakávanej dĺžky súvisiacej s CBD (t. j. placebo efekt). Preto sme sa konkrétne

zaujímali o to, či očakávaná dĺžka CBD, nezávisle od farmakológie, môže ovplyvniť akútne stres, úzkosť a náladu na vzorke zdravých dospelých. Celkovo zistenia naznačujú, že očakávania pravdepodobne zohrávajú určitú úlohu v údajných účinkoch CBD na znižovanie stresu a úzkosti.

Rôzne subjektívne a fyziologické indexy stresu, úzkosti a nálady sa merali v štyroch časových bodoch počas každého z dvoch laboratórnych sedení (očakávajte CBD vs. očakávajte bez CBD). Pokiaľ ide o HRV, zistili sme, že vzor hodnôt RMSSD sa významne líšil podľa predpokladaného stavu. V podmienkach očakávaného obdobia bez CBD sa RMSSD výrazne zmenilo (t. j. zvýšilo sa) od stresu k zotaveniu. Naopak, v podmienkach očakávanej dĺžky CBD sa RMSSD výrazne zvýšilo počas očakávania stresu, potom sa výrazne znížilo počas stresu a opäť sa zvýšilo pri zotavovaní. Existuje množstvo interpretácií, ktoré by mohli vysvetliť toto zistenie. Po prvé, zmeny HRV vyvolané očakávaním, ale nie stresom vyvolané, boli spojené s reaktivitou osi hypotalamus-hypofýza nadobličiek (Pulopulos et al. 2018), pričom sa predpokladá, že lepšia anticipačná regulácia stresu (odráža sa v menšom poklese HRV počas anticipácie stresu) predstavujú zvýšenú celkovú reguláciu fyziologickej stresovej reakcie. Naše zistenie by preto mohlo naznačovať, že očakávaná dĺžka CBD, nezávisle od farmakológie, môže tlmieť fyziologické indexy stresu. Po druhé, pozorované fluktuácie HRV v podmienkach očakávanej CBD by mohli naznačovať model adaptívnej emocionálnej reakcie alebo normálnych fyziologických procesov (Porges 1995; Thayer et al. 2012). Napríklad výzvy, ktoré narúšajú homeostázu, vyžadujú, aby jednotlivec primerane reagoval (t. j. prostredníctvom autonómneho nervového systému) na udržanie homeostázy (prehľad pozri Kim et al. 2018). To by sa mohlo prejavovať kolísaním vagového výstupu od očakávania k stresu a potom od stresu k zotaveniu. Po tretie, ukázalo sa, že užívanie kanabису zvyšuje HRV (Schmid et al. 2010). Je preto možné, že očakávanie CBD bolo dostatočné na vyvolanie podobných účinkov ako samotný liek, takže HRV sa počas predvídania (t.j. po absorpcii produktu) zvýšilo. Alternatívne by pozorovaný model fyziologických zistení mohol naznačovať, že samotná očakávaná dĺžka CBD tlmí fyziologické indexy stresu počas očakávania, ako to ilustruje významný nárast HRV od základnej úrovne k očakávaniu stresu. Zdá sa však, že počas samotného stresora dochádza k opačnému účinku, a to tak, že HRV výrazne klesá od očakávania k stresu. Je zaujímavé, že ani jeden z týchto vzorcov nebol pozorovaný v očakávanom stave bez CBD. Je preto možné, že účastníci vykazovali na začiatku typickú odpoveď na placebo (t. j. nižší fyziologický stres) v podmienkach očakávanej CBD; avšak pri konfrontácii so skutočným stresorom sa stále vyvolávala významná stresová reakcia.

Je zaujímavé, že nedostatok zmien v HRV od základnej línie k očakávaniu stresu v očakávanom stave bez CBD naznačuje, že nemusela byť vyvolaná významná fyziologická stresová reakcia. Je možné, že naše základné hodnotenie HRV v oboch podmienkach mohlo byť zmätené povahou nášho dizajnu štúdie. Konkrétne bolo účastníkom na začiatku každého sedenia povedané, že budú náhodne pridelení k oleju a úlohe, ktorá bude buď fyzicky a kognitívne náročná, alebo nenáročná, ale nebudú vedieť, do ktorej podmienky boli priradení,

až kým okamžite predtým. To mohlo vyvolať určitý stupeň anticipačného stresu a/alebo úzkosti, ktorý ovplyvnil ich východiskové/kľudové hodnotenie HRV.

U všetkých subjektov stresová úloha vyvolala stres, úzkosť a negatívny vplyv, ktorý si sami uviedli. Obidve podmienky očakávania sa zdajú byť podobné v ich subjektívnych stresových reakciách, čo sa zdá byť čiastočne v rozpore s fyziologickými údajmi a podporuje názor, že očakávaná dĺžka CBD neovplyvňuje stres a úzkosť. Naše zistenia, že stresor spoľahlivo zvýšil subjektívne indexy stresu a úzkosti, by však mohli tiež naznačovať potenciálny stropný efekt, v ktorom sila stresora (pozostávajúca z fyzických, mentálnych a sociálnych výziev) potlačila akékoľvek vplyvy vyvolané očakávaním. Je tiež možné, že rýchle zmeny afektívneho stavu vyvolané očakávaním je ťažšie zachytiť, najmä ak sú takéto zmeny malé (Campbell a Ehlert 2012). Alternatívne môžu existovať ďalšie individuálne rozdielne faktory, ktoré interagujú s predpokladanou dĺžkou, aby predpovedali subjektívne reakcie na stres a úzkosť.

Aby sme preskúmali možnosť, že vplyvy súvisiace s očakávaním na subjektívny stres, úzkosť a náladové reakcie boli potlačené stresovou úlohou, vyhodnotili sme rozdiely v hodnotení subjektívnych vplyvov po podaní oleja (tj postabsorpcia, poststres a zotavenie). Iba pozitívny vplyv sa líšil podľa predpokladaného stavu tak, že tí, ktorí boli v očakávanom stave CBD, hlásili menej pozitívny vplyv v porovnaní s predpokladaným stavom bez CBD. Toto zistenie však mohlo byť falošne pozitívne, ako naznačuje $> 5\%$ FDR. Napriek tomu by nebolo zvlášť prekvapujúce, že predpokladaný stav CBD je spojený s nižším pozitívnym vplyvom vzhľadom na to, že jedným z hlásených vedľajších účinkov CBD je sedácia (Iffland a Grotenhermen 2017) a zdá sa, že niektoré položky pozitívneho vplyvu súvisia s fyziologické vzrušenie (napr. „Pozor“, „Aktívne“). Významná interakcia zahŕňajúca subjektívnu sedáciu podporuje toto vysvetlenie, pretože subjekty v očakávanom stave CBD hlásili vyššie úrovne sedácie po absorpcii v porovnaní s osobami v očakávanom stave bez CBD. V kombinácii s údajmi z kontroly manipulácie, ktoré naznačujú, že všetky subjekty hlásili vnímaný obsah oleja v súlade s pokynmi počas 100 % sedení, rozdiel v subjektívnej sedácii medzi skupinami s očakávaným očakávaním naznačuje, že manipulácia s pokynmi bola skutočne úspešná.

Naše zistenia vo všeobecnosti podporili myšlienku, že afektívne reakcie môžu byť vyvolané alebo zosilnené samotným očakávaním ich výskytu (Kirsch 2018). Zatiaľ čo väčšina účastníkov podporovala stredné až vysoké presvedčenie, že CBD je účinné pri znižovaní stresu, úzkosti a zlepšovaní nálady, úroveň ich podpory sa značne líšila (t. j. od 1 do 10). Je zaujímavé, že miera, do akej účastníci verili, že CBD znižuje úzkosť, interagovala s očakávaným stavom, aby predpovedala ich subjektívne úrovne úzkosti po podaní oleja (postabsorpcia, poststres, zotavenie). To znamená, že subjekty, ktoré podporovali najsilnejšie presvedčenie, že CBD znižuje úzkosť, mali tendenciu pociťovať najnižšiu úroveň úzkosti, keď očakávali CBD olej, a najvyššiu úroveň úzkosti, keď očakávali olej bez CBD. Na druhej strane, keď subjekty podporovali nízke alebo stredné presvedčenia, bol veľmi malý rozdiel vo výsledkoch úzkosti podľa predpokladanej dĺžky. Takéto zistenia zdôrazňujú dôležitosť individuálnych očakávaní a ich úlohu pri zmierňovaní placebo efektu. Sú tiež v

súlade s predchádzajúcim výskumom, ktorý dokazuje, že očakávania týkajúce sa úspechu liečby (alebo účinkov látky) sú prvoradá pri predpovedaní výsledkov liečby (alebo podávania látky) (Schedlowski et al. 2015). Napokon, nebola pozorovaná žiadna súvislosť medzi a priori presvedčeniami CBD súvisiacimi so stresom a náladou a príslušnými subjektívnymi výsledkami. Je možné, že tieto účinky na očakávanie môžu byť špecifické pre úzkosť. Alternatívne môže byť hodnotenie použité na meranie úzkosti citlivejšie na krátkodobé afektívne zmeny v porovnaní so subjektívnym hodnotením stresu a nálady.

Zistenia by sa mali posudzovať vo svetle nasledujúcich metodických úvah. Po prvé, naša vzorka bola relatívne homogénna populácia zdravých, väčšinou bielych dospelých s vysokoškolským alebo univerzitným vzdelaním, čo obmedzovalo zovšeobecnenie našej štúdie. Navyše, pretože sme použili vzorku zdravých dospelých účastníkov, nie je jasné, do akej miery by sa naše zistenia rozšírili na jednotlivcov trpiacich stavmi súvisiacimi so stresom a úzkosťou, za ktoré sa CBD často považuje. Pravdepodobne sme tiež nemali dostatok síl na skúmanie účinkov súvisiacich s pohlavím. Okrem toho, hoci nás zaujímalo vyvodenie záverov na úrovni populácie, použitie GEE ako analytickej stratégie s menej ako 40 klastrami môže priniesť skreslené výsledky (Kauermann a Carroll 2001). V našej štúdii by to mohla byť možnosť, ale je nepravdepodobné, že veľkosť nášho klastra (t. j. 43) prekročila tento prah. Nakoniec, keďže konopný olej bez CBD bol podávaný všetkým účastníkom, mohli sme len vyvodiť závery o úlohe samotného očakávania CBD, na rôzne reakcie na stres, úzkosť a nálady. Budúcim štúdiám by prospelo použitie úplne vyváženého výskumného dizajnu s placebom (Rohsenow a Marlatt 1981), takže by bolo možné urobiť viac záverov o tom, či farmakológia CBD interaguje s očakávaním, alebo či samotná farmakológia CBD má účinky na tlmenie stresu a/alebo úzkosti.

Celkovo tieto zistenia poskytli zmiešanú podporu pre prvú hypotézu, že predpokladaný stav CBD by bol spojený s odlišnými vzormi subjektívnych a fyziologických reakcií v porovnaní s očakávaným stavom bez CBD. Zatiaľ čo medzi predpokladanými podmienkami neboli žiadne rozdiely v subjektívnom strese, úzkosti a nálade, vyššie úrovne sedácie boli hlásené v očakávanom stave CBD po absorpcii v porovnaní s predpokladaným stavom bez CBD. Okrem toho, v porovnaní s podobnou reakciou HRV v priebehu času v podmienkach očakávania bez CBD, očakávaná dĺžka CBD bola spojená s kolísavým modelom HRV, čo môže naznačovať adaptívnejšiu fyziologickú reakciu na stres alebo úspešnú emocionálnu adaptáciu počas očakávania stresu (ale nie počas stresová výzva). V súlade s našou druhou hypotézou iba tí, ktorí mali najsilnejšie apriórne presvedčenie o účinkoch CBD na tlmenie úzkosti, vykazovali zníženú subjektívnu úzkosť po podaní oleja v CBD v porovnaní s očakávanými podmienkami bez CBD. Tí, ktorí mali nižšie apriórne presvedčenie o anxiolytických vlastnostiach CBD, nepreukázali žiadne účinky predpokladaného veku na ich hodnotenie úzkosti. Na rozdiel od našej hypotézy však neboli identifikované žiadne významné účinky pre modely viery súvisiace s náladou alebo stresom. Naše zistenia po prvýkrát ukazujú, že faktory súvisiace s očakávaním pravdepodobne hrajú kľúčovú úlohu v údajných anxiolytických účinkoch CBD, aspoň medzi tými, ktorí veria, že je na takéto účely užitočná. Naše výsledky tiež poskytujú nový pohľad na mechanizmy, prostredníctvom ktorých môže CBD uľahčovať liečivé účinky na

psychiatrické stavy súvisiace so stresom a úzkosťou (napr. Blessing et al. 2015). Budúcemu výskumu by tiež prospelo vyhodnotenie vplyvu očakávaných účinkov CBD v klinických populáciách a replikácia týchto zistení vo väčšej vzorke, aby bolo možné vyhodnotiť aj rozdiely medzi pohlaviami. Hoci predchádzajúce správy naznačujú, že CBD môže byť sľubným liekom na psychiatrické poruchy, ako je úzkosť, naše zistenia zdôrazňujú potrebu ďalšieho výskumu hodnotiaceho relatívne príspevky farmakologických a nefarmakologických faktorov pre takéto stavy, čo by sa mohlo uskutočniť prostredníctvom úplne vyváženého výskumu placebo. dizajn (Rohsenow a Marlatt 1981). Tieto zistenia tiež zdôrazňujú potrebu vyhodnotiť a kontrolovať a priori očakávané CBD v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách zlatého štandardu. Napokon, vzhľadom na dramatický nárast používania CBD pri psychiatrických stavoch (Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) 2018) (napriek nedostatku silnej empirickej podpory) a presvedčenia o jeho účinnosti, ako to demonštrujú naše zistenia, môže byť prospešné vyčleniť zdroje na iniciatívy zamerané na vzdelávanie na nápravu týchto mylných predstáv, ktoré sú prístupné laickej verejnosti.

Autorský príspevok

SPB a TCS konceptualizovali štúdiu. SPB, TCS a SHS prispeli k návrhu štúdie. TCS napísal prvý návrh rukopisu. JN zozbieral väčšinu údajov. Dohľad zabezpečovali SPB a TCS. TCS vykonala všetky štatistické analýzy. K interpretácii údajov prispeli SPB, SHS, TCS a IY. JN zostavil databázu a vytvoril prvý návrh doplnkových materiálov. Všetci autori sa významnou mierou podieľali na následných a konečných návrhoch rukopisu.

Financovanie

Táto štúdia bola podporená grantom katalyzátora kanadských inštitútov pre výskum zdravia (CIHR) udeleným SPB, SHS a TCS.

Vyhlásenia

Etické schválenie

Všetky študijné postupy schválila Etická rada pre výskum zdravotníckeho úradu Nového Škótska (č. 1023861).

Konflikt záujmov

Autori nedeklarujú žiadne konkurenčné záujmy.

Referencie

- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
- Bali A, Jaggi AS. Clinical experimental stress studies: methods and assessment. *Rev Neurosci*. 2015;26:555–579. doi: 10.1515/revneuro-2015-0004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Barel E, Abu-Shkara R, Colodner R, Masalha R, Mahagna L, Zemel OC, Cohen A. Gonadal hormones modulate the HPA-axis and the SNS in response to psychosocial stress. *J Neurosci Res*. 2018;96:1388–1397. doi: 10.1002/jnr.24259. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1995;57:289–300. doi: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x. [CrossRef] [Google Scholar]
- Benowitz NL, Jacob P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;56:483–493. doi: 10.1038/clpt.1994.169. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Benowitz NL, Jacob P, Mayan H, Denaro C. Sympathomimetic effects of paraxanthine and caffeine in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1995;58:684–691. doi: 10.1016/0009-9236(95)90025-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, de Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JEC, Zuardi AW, Crippa JAS. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:1219–1226. doi: 10.1038/npp.2011.6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Birnie KA, Noel M, Chambers CT, von Baeyer CL, Fernandez CV. The cold pressor task: is it an ethically acceptable pain research method in children? *J Pediatr Psychol*. 2011;36:1071–1081. doi: 10.1093/jpepsy/jsq092. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics*. 2015;12:825–836. doi: 10.1007/s13311-015-0387-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Brugnera A, Zarbo C, Tarvainen MP, Marchettini P, Adorni R, Compare A. Heart rate variability during acute psychosocial stress: a randomized cross-over trial of verbal and non-verbal laboratory stressors. *Int J Psychophysiol*. 2018;127:17–25. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2018.02.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Campbell J, Ehlert U. Acute psychosocial stress: does the emotional stress response correspond with physiological responses? *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:1111–1134. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Dar R, Barrett SP. The effects of beliefs regarding drug assignment in experimental and field studies of nicotine delivery devices: a review. *J Psychopharmacol*.

2014;28:1071–1079. doi: 10.1177/0269881114548295. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Holford NHG. Clinical Pharmacokinetics of Ethanol. *Clin-Pharmacokinet.* 1987;13:273–292. doi: 10.2165/00003088-198713050-00001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Hubbard AE, Ahern J, Fleischer NL, Laan MV, Lippman SA, Jewell N, Bruckner T, Satariano WA. To GEE or Not to GEE: comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology.* 2010;21:467–474. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181caeb90. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2:139–154. doi: 10.1089/can.2016.0034. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Kauermann G, Carroll RJ. A note on the efficiency of sandwich covariance matrix estimation. *J Am Stat Assoc.* 2001;96:1387–1396. doi: 10.1198/016214501753382309. [CrossRef] [Google Scholar]
- Kayser RR, Haney M, Raskin M, Arout C, Simpson HB. Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: a human laboratory study. *Depress Anxiety.* 2020;37:801–811. doi: 10.1002/da.23032. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Kim H-G, Cheon E-J, Bai D-S, Lee YH, Koo BH. Stress and heart rate variability: a meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig.* 2018;15:235–245. doi: 10.30773/pi.2017.08.17. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *Am Psychol.* 1985;40:1189–1202. doi: 10.1037/0003-066X.40.11.1189. [CrossRef] [Google Scholar]
- Kirsch I (2018) Response expectancy and the placebo effect. In: *International Review of Neurobiology.* Elsevier, 81–93 [PubMed]
- Klinger R, Stuhlfreyer J, Schwartz M, et al. Clinical use of placebo effects in patients with pain disorders. *Int Rev Neurobiol.* 2018;139:107–128. doi: 10.1016/bs.irn.2018.07.015. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Laborde S, Mosley E, Thayer JF (2017) Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research – recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Front Psychol* 8:10.3389/fpsyg.2017.00213 [PMC free article] [PubMed]
- Laferton JAC, Vijapura S, Baer L, Clain AJ, Cooper A, Papakostas G, Price LH, Carpenter LL, Tyrka AR, Fava M, Mischoulon D (2018) Mechanisms of perceived treatment assignment and subsequent expectancy effects in a double blind placebo controlled RCT of major depression. *Frontiers in Psychiatry* 9 10.3389/fpsyt.2018.00424 [PMC free article] [PubMed]

- Lesage F-X, Berjot S, Deschamps F. Clinical stress assessment using a visual analogue scale. *Occup Med.* 2012;62:600–605. doi: 10.1093/occmed/kqs140. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Lund K, Vase L, Petersen GL, Jensen TS, Finnerup NB. Randomised controlled trials may underestimate drug effects: balanced trial design. *PLoS One.* 2014;9:e84104. doi: 10.1371/journal.pone.0084104. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Marteau TM, Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State–Trait Anxiety Inventory (STAI) *Br J Clin Psychol.* 1992;31:301–306. doi: 10.1111/j.2044-8260.1992.tb00997.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Martin CS, Earleywine M, Musty RE, Perrine MW, Swift RM. Development and validation of the Biphasic Alcohol Effects Scale. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993;17:140–146. doi: 10.1111/j.1530-0277.1993.tb00739.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Masataka N (2019) Anxiolytic effects of repeated cannabidiol treatment in teenagers with social anxiety disorders. *Front Psychol* 10 10.3389/fpsyg.2019.02466 [PMC free article] [PubMed]
- Millar SA, Stone NL, Yates AS, O’Sullivan SE (2018) A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front Pharmacol* 9 10.3389/fphar.2018.01365
- Mitchell LA, MacDonald RAR, Brodie EE. Temperature and the cold pressor test. *J Pain.* 2004;5:233–237. doi: 10.1016/j.jpain.2004.03.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Nicolson NA, van Diest R. Salivary cortisol patterns in vital exhaustion. *J Psychosom Res.* 2000;49:335–342. doi: 10.1016/S0022-3999(00)00166-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Porges SW. Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neurosci Biobehav Rev.* 1995;19:225–233. doi: 10.1016/0149-7634(94)00066-A. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Pulopulos MM, Vanderhasselt M-A, De Raedt R. Association between changes in heart rate variability during the anticipation of a stressful situation and the stress-induced cortisol response. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;94:63–71. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Quaedflieg CWEM, Meyer T, van Ruitenbeek P, Smeets T. Examining habituation and sensitization across repetitive laboratory stress inductions using the MAST. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;77:175–181. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.12.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Rohsenow DJ, Marlatt GA. The balanced placebo design: methodological considerations. *Addict Behav.* 1981;6:107–122. doi: 10.1016/0306-4603(81)90003-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Rossi V, Pourtois G. Transient state-dependent fluctuations in anxiety measured using STAI, POMS, PANAS or VAS: a comparative review. *Anxiety Stress Coping.*

2012;25:603–645. doi: 10.1080/10615806.2011.582948. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Rueger SY, King AC. Validation of the Brief Biphasic Alcohol Effects Scale (B-BAES) Alcohol Clin Exp Res. 2013;37:470–476. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01941.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Rueger SY, McNamara PJ, King AC. Expanding the utility of the Biphasic Alcohol Effects Scale (BAES) and Initial Psychometric Support for the Brief-BAES (B-BAES) Alcohol Clin Exp Res. 2009;33:916–924. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.00914.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: implications for clinical trials and clinical practice. Pharmacol Rev. 2015;67:697–730. doi: 10.1124/pr.114.009423. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Schmid K, Schönlebe J, Drexler H, Mueck-Weymann M. The effects of cannabis on heart rate variability and well-being in young men. Pharmacopsychiatry. 2010;43:147–150. doi: 10.1055/s-0030-1248314. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Smeets T, Cornelisse S, Quaedflieg CWEM, Meyer T, Jellicic M, Merckelbach H. Introducing the Maastricht Acute Stress Test (MAST): a quick and non-invasive approach to elicit robust autonomic and glucocorticoid stress responses. Psychoneuroendocrinology. 2012;37:1998–2008. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.04.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Smith-Kielland A, Skuterud B, Mørland J. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. J Anal Toxicol. 1999;23:323–332. doi: 10.1093/jat/23.5.323. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Spielberger CD (1983) Manual for the State-Trait Anxiety Inventory STAI (form Y) (“self-evaluation questionnaire”)
- Sutton SR. Great expectations: suggestions for applying the balanced placebo design to nicotine and smoking. Br J Addict. 1991;86:659–662. doi: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01826.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, III, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36:747–756. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Thompson ER. Development and validation of an internationally reliable short-form of the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) J Cross-Cult Psychol. 2007;38:227–242. doi: 10.1177/0022022106297301. [CrossRef] [Google Scholar]
- Wampold BE, Minami T, Tierney SC, Baskin TW, Bhati KS. The placebo is powerful: estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. J Clin Psychol. 2005;61:835–854. doi: 10.1002/jclp.20129. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- World Health Organization (WHO) (2018) Cannabidiol (CBD): critical review report

- Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by A9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology*. 1982;76:245–250. doi: 10.1007/BF00432554. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol*. 1993;7:82–88. doi: 10.1177/026988119300700112. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimarães FS, Crippa JAS (2017) Inverted U-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life. *Front Pharmacol* 8 10.3389/fphar.2017.00259 [PMC free article] [PubMed]