

Kannabinoidide toimest psüühikahäirega patsientidel

Ants Kask, dr. dr. med.

Põhja-Eesti Regionaalhaigla

Psühhiaatriakliinik

Kava

1. Endokannabinoidsüsteem: avastamine ja funktsioonid
2. Muutused endokannabinoid-süsteemis psüühikahäirete korral
3. Kannabinoidide efektid psüühikahäirega patsientidel (sh. kliinilistes uuringuis)
4. Kanepisõltuvus ja selle ravivõimalused



Verstapostid kannabinoidide alases uurimistöös

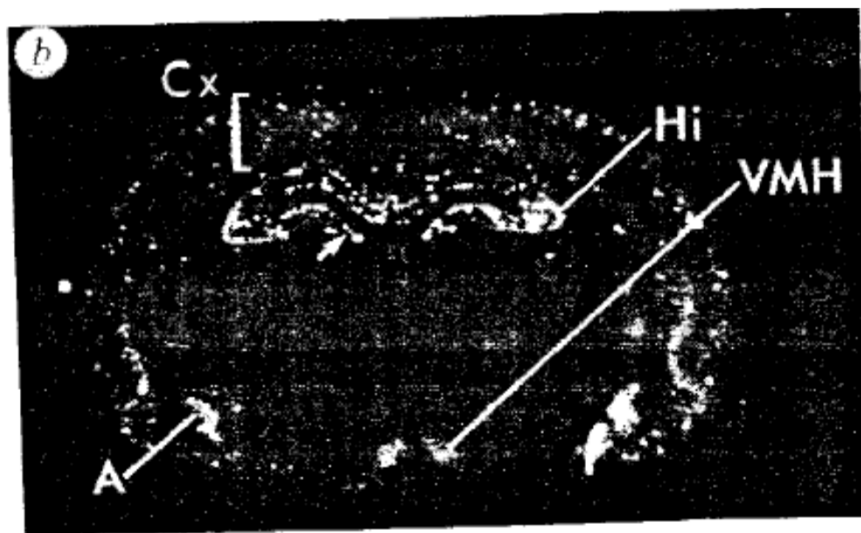
- 1930-ndad – esimesed heroilised katsed isoleerida kanepi aktiivseid toimeaineid
- Gaoni & Mechoulam (1964) – peamine toimeaine
 - Isoleerisid delta-9-tetrahydrokannabinooli (Δ^9 -THC)
- Howlett & Fleming (1984) – retseptor on olemas
 - Neuroblastoomi rakkude inkubeerimine THC-ga vähendab cAMP-d neuroblastoomi rakkudes
- Devane et al (1988) – retseptori avastamine
 - CP-55,940 seondub spetsiifiliselt ja konkureerivalt kannabinoidretseptoriga

Kannabinoidretseptori kloneerimine ajast (Matsuda et al., 1990, Nature)

Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA

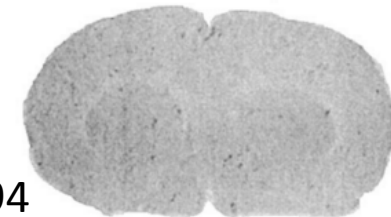
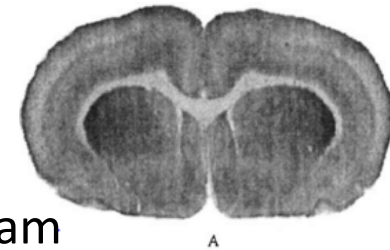
Lisa A. Matsuda, Stephen J. Lolait,
Michael J. Brownstein, Alice C. Young
& Tom I. Bonner

Laboratory of Cell Biology, National Institutes of Mental Health, Bethesda,
Maryland 20892, USA

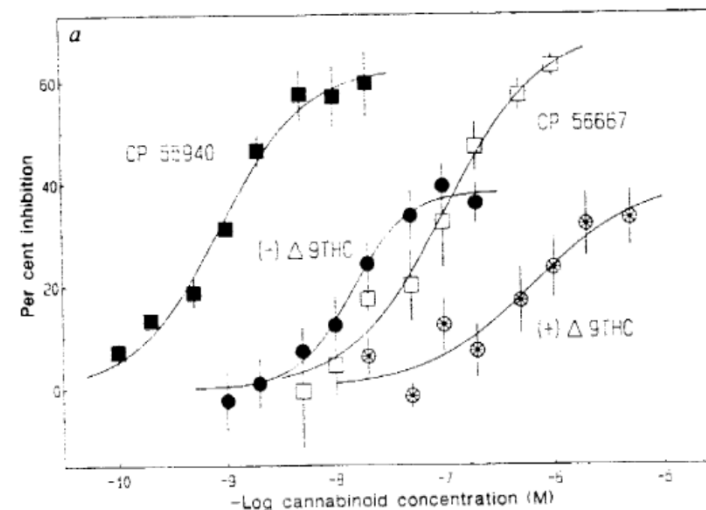


- Ligand ^3H -
CP55940

– 45 x tugevam
kui THC



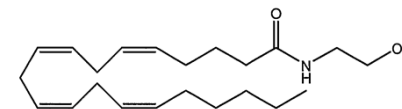
Adams et al 1994



Endokannabinoidsüsteem kui keerukas signaalvõrgustik

- **Virgatsained**

- Arahhidoonhapest pärinevad ligandid
 - N-arachidonoyl ethanolamide (AEA, **anandamide**)
 - 2-arachidonoyl glycerol (**2-AG**)
 - 2-arachidonoyl glyceryl ether (**noladin ether**)
 - O-arachidonoyl ethanolamine (**virodhamine**)
 - Narachidonoyl-dopamine (**NADA**)



- **Märklauad**

- **CB1** (tsentraalne), alarvormid CB1_A and CB1_B ja **CB2** (perifeerne)
- Orbretseptor **CPR55 (CB3)**
- **Tõenäoliselt on avastamata retseptoreid**

- **Lammutavad ensüümid**

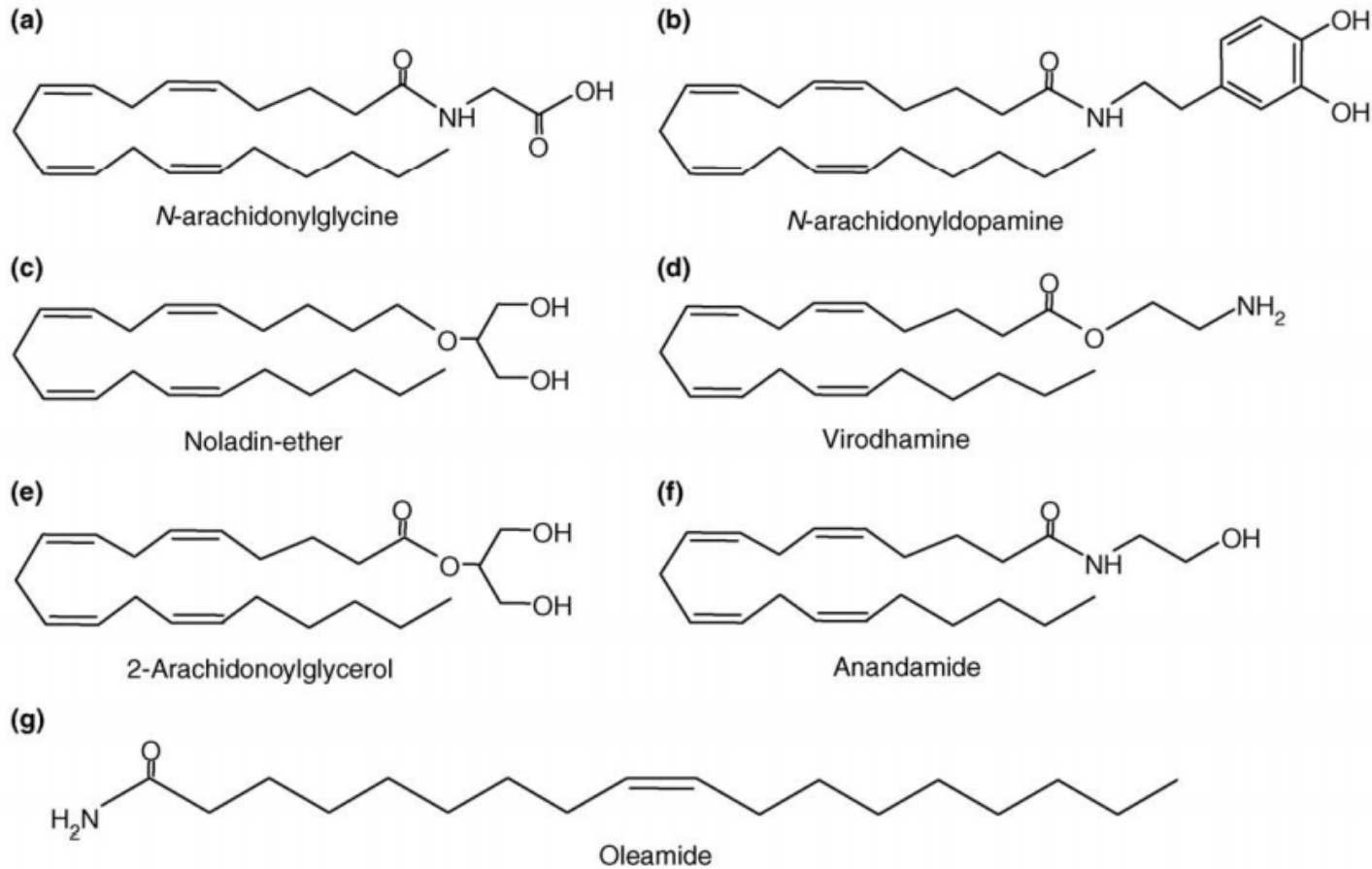
- **FAAH** (*fatty acid hydrolase*)
- **MAGL** (*monoacylglycerol lipase*)

- **Tagasihaarde süsteem**

- Anandamiidi membraani transporter (AMT)
 - Võib olla spetsiifiline anandamiidile (AEA) – põhjus, miks eksokannabinoidid võivad olla neurotoksilised

Endokannabinoidid on pigem neuromodulaatorid kui neurotransmitterid!

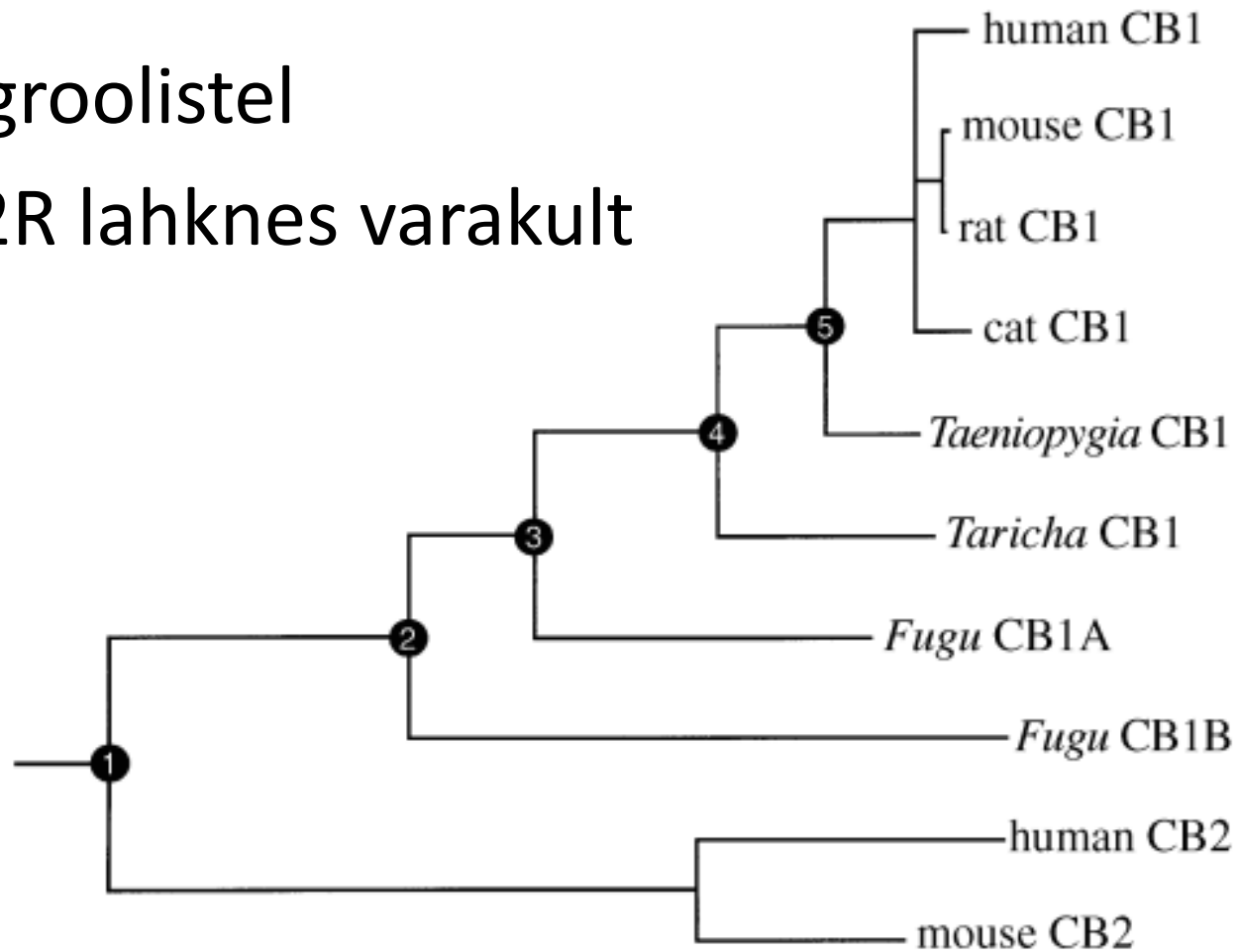
Endogenous cannabinoid



TRENDS in Pharmacological Sciences

Kannabinoidretseptorite fülogenees

- Selgroolistel
- CB2R lahknes varakult



CB1 retseptori homologus

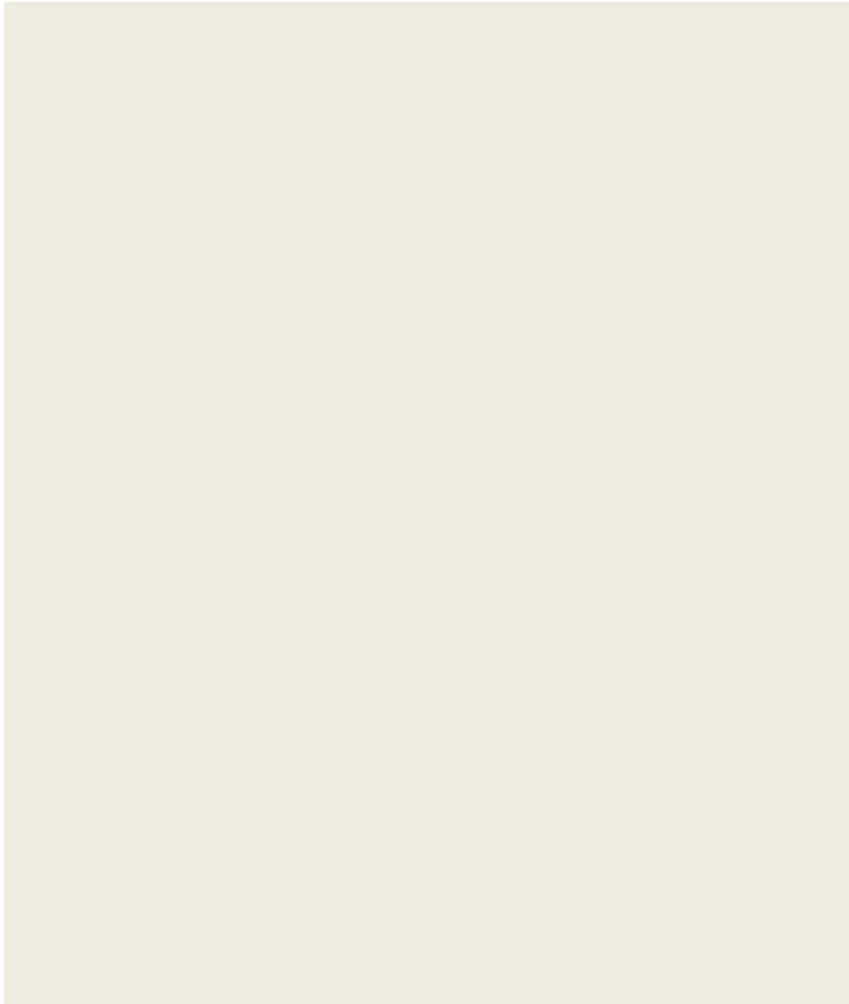
| Species | Percent identity with human CB ₁ gene sequence |
|---|---|
| Monkey (<i>Macaca mulatta</i>) CB ₁ | 100% of 472 amino acids |
| Rat (<i>Rattus norvegicus</i>) CB ₁ | 97% of 473 amino acids |
| Mouse (<i>Mus musculus</i>) CB ₁ | 97% of 473 amino acids |
| Finch (<i>Taeniopygia guttata</i>) CB ₁ | 91% of 473 amino acids |
| Newt (<i>Taricha granulosa</i>) CB ₁ | 83% of 473 amino acids |
| Puffer fish (<i>Fugu rubripes</i>) CB ₁ A | 72% of 468 amino acids |
| Puffer fish (<i>Fugu rubripes</i>) CB ₁ 1B | 59% of 470 amino acids |
| Leech (<i>Hirudo medicinalis</i>) | 58% of 153 amino acids |
| Human CB ₂ | 47% of 360 amino acids |

Partland & Pruitt (2002)

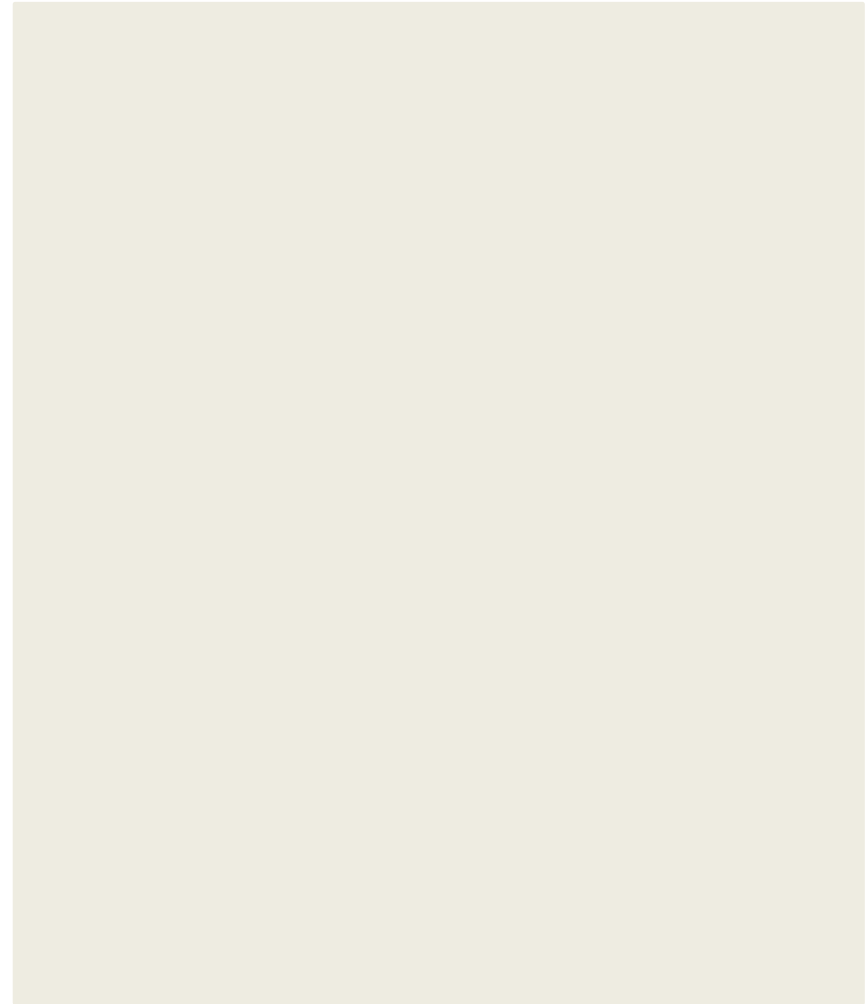
Milleks on vaja endokannabinoide ja nende retseptoreid?

- Endokannabinoidid kui mürk
 - Kaitsevad putukaid teiste elusolendite eest kellel on CB retseptorid olemas
 - Mesilastel ja äädikakärbestel on anandamiid (2-AG), aga neil puuduvad CB retseptorid, mis on olemas lindudel
 - Veemardikate tundlad sisaldavad samuti 2-AG, mis vabaneb kui kalad neid kimbutavad
- Kust tulevad retseptorid?
 - Tekkinud evolutsiooni käigus
 - Horisontaalne geeniülekanne (HGT)
 - Inimesel on 145 geeni, mis on pärit teistest organismidest (Crisp et al, 2015)

Kannabinoidretseptorid inimese ajus, regionaalne jaotuvus



Biegon & Kerman (2002)



Herkenham et al. (1990)

Endokannabinoidvõrgustiku ontogenees

- CB1R arenevad aeglaselt, saavutades maksimumi noorukieas
- Enim on neid ajupiirkondades, mis on seotud täidesaatva funktsiooniga (prefrontaalne koor, eesmine ajukäär, basaalgangionid, hippokampus, mandeltuum, tserebellum)
- Vanusega toimub kannabinoidsüsteemi taandareng
- Eksogeensete kannabinoidide mõju looteeas närvisüsteemile teadamata

Endokannabinoidide süntees ja retrograadne transport

- Endokannabinoidide süntees postsünaptilises terminaalis
- CB1 retseptor paikneb presünaptilisel terminaalil
- Kannabinoidide retrograadne transport

Endokannabinoidid mõjutavad glutamaatergilist süsteemi

- CB1 retseptorid püramidaalrakke innerveerivatel GABA/CCK ja glutamaatergilisel terminaalistel
- CB1 retseptorid glutamaati tagasihaaravate astrotsüütide mitokondraalsel membraanil

Kas on olemas endokannabinoidide defitsiit?

- Endokannabinoidide taseme mõõtmine in-vivo ja ex-vivo keerukas kuid võimalik
 - AEA ja 2-AG mikrodialüüsiga (Bequet et al 2007, Wiskerke et al 2012)
- Madalama endocannabinoidide taseme korral peaks toimuma CB1R üleregulatsioon
 - CB1R tase suurenenud
 - CB1R signaliseerimine tõusnud

Endokannabinooidid ja skisofreenia

- CB1R tihedus PFC-s, striatumis ja eesmises singulaarkäärus on skisofreeniaga patsientidel tõusnud (Dean et al. 2001; Zavitsanou et al. 2004), leidu seostatakse negatiivsete sümptomitega
- Anandamiidi (EAE) tase skisofreenia ägenemise korral tõusnud (Giuffrida et al. 2004)

Kannaboinoidsüsteem ja ennastkahjustav käitumine

- Alkoholsõltuvus on seotud CB1 retseptori allaregulatsiooniga (nii Bmax kui cAMP) ventraalses striaatumis suitsiidi sooritanud alkoholi kasutamise häirega isikuil
- Alkoholismi korral AEA tase tõusnud
- CB1R allaregulatsioon kui kompensatoorne reaktsioon

Kannabinoidsüsteemi muutused psüühikahäirete korral

CB1R sidumine DLPFCs on ↑ 22%
paranoitse skisofreeniaga patsientidel

FAAH 385C->A (kergemini lagunev
FAAH isovorm) monosügoote rohkem
uimastite kuid mitte alkoholi
kasutamise häire korral

Dalton et al (2011) Neuropsychopharmacology

Sipe et al 2002, vt la Chiang et al. (2004)

Kannabinoidid suurendavad impulsiivneset käitumist

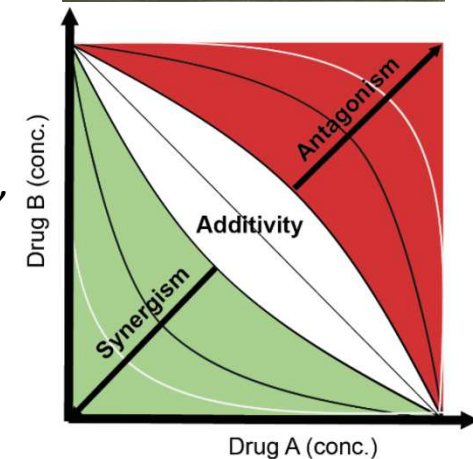
- Suitsiid kui impulsiivne käitumine
- CB1R ülereguleeritud PFCs suitsiidi teinud depressiooniga patsientidel (Hungund et al 2006) – rohkem retseptoreid (50%) , sidumine suurenenud 2 x
- CB1R blokaad suurendas suitsidaalset käitumist CB1R antagonist rimonabandi kliinilises uuringus (CRESCENDO) – Acomplia (2006-2009), ligandi on-off fenomen?
- CB1R signaalülekanne suurenemine võib olla seotud suitsidaalse käitumisega

Psüühikahäired kanepitarbijatel

- Kanepisõltuvus on seotud psühhootiliste häirete ja depressioonisümptomite sagenemisega
- Seos alkoholikasutuse, depressiooni ja suitsidaalsusega
 - 40-50-ndad - „Väratiteooria“ (gateway theory)
 - CB1R aktivatsioon suurendab motivatsiooni tarbida alkoholi, sama siis kui FAAH geneetiliselt inaktiveeritud
- => Sõltuvus- ja psüühikahäired pigem seotud kannabinoidsüsteemi üleaktivatsiooniga mitte defitsiidiga

Prof. S. Loewe

- Siegfried Walter Loewe (1884-1963)
 - saksa farmakoloog ja biokeemik
 - farmakoloogia professor Tartu Ülikoolis (1921-1928)
 - Hiljem Saksamaal ja USA-s
 - 1942: kirjeldas sarnase aktiivsusega THC homolooge
 - Isobologrammi propageerija
 - Tähtsamaid töid:
 - *Loewe S, Muchnik H. Effect of combinations: mathematical basis of problem. Arch Exp Pathol Pharmacol.1926:313–326.*
 - *S. Loewe: Cannabiswirkstoffe und Pharmakologie der Cannabinoide. In: Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.1950; 211, S. 175-193*



Alexander Shulgin

- MDMA „Ectasy“
- Sünteesis üle 200 kannabinoidi (*Spice*, *K2*-sarnased ühendid)



Kannabinooidide kasutamisel esinevad sündroomid: Bromberg (1939)

- **Intoksikatsioon**
 - Kestus: tundidest päevadeni
 - Pilt: ärevus, hüsteerilised reaktsioonid, lühikesed paanikahood ja depressiivsed episoodid
- **Toksiline psühhoos**
 - Toksilised: teadvusehäire, luululisus, emotsionaalsed reaktsioonid
 - Funktsionaalsed, eelneva patoloogia süvenemine
- **Krooniline dementsus** ja selle süvenemine jätkuval tarvitamisel
 - Leitud esinevat põhiliselt Ida-Euroopas ja Aasias

Kanepisuitsetamise mõju IQ-le

- Dunedini (NZ) kohort (1037 isikut s. 1972/1973) jälgitud kuni 38 a vanuseni
- Kanepi kasutamist uuriti 18, 21, 26, 32 ja 38 a vanuses
- Neuropsühholoogiline test 13 ja 38 a vanuses
- Skisofreenia diagnoos 28/874 (2.7%)
- Regulaarsetel kanepi kasutajatel IQ madalam (8 palli), globaalne defitsiit - langus kõigis IQ komponentides, neuropsühholoogilised defitsiidid enim väljendunud toimesaatvates funktsioonides ja info töötlemise kiiruses
- Kasutamise lõpetamisel jäi neuropsühholoogiline defitsiit püsima
- Suurim kahjustus neil kes kasutasid regulaarselt enne 18 eluaastat

Kannabinoidid ja kognitsioon

IQ langus: noorukid kanepist eriti haavatavad

Meier et al (2012)

Episoodiline mälu kanepi kasutamise häire korral sh skisofreeniaga patsientidel

Meier et al (2012)

Kognitiivne kahjustus kannabinoide tarvitajail

Acute Effects of Cannabis on Cognition

Impaired verbal learning and memory

Impaired working memory and other memory functions

Impaired attention, task and dose dependent

Impaired inhibition, less so for other executive functions

Impaired psychomotor function

Chronic Effects of Cannabis on Cognition

Impaired verbal learning and memory

Impaired attention and attentional bias

Possible impaired psychomotor function

Mixed evidence for executive function and decision making

Most associated with cannabis use parameters, particularly frequency of use and age of onset

Recovery of Function With Abstinence

Likely persistent effects on attention and psychomotor function

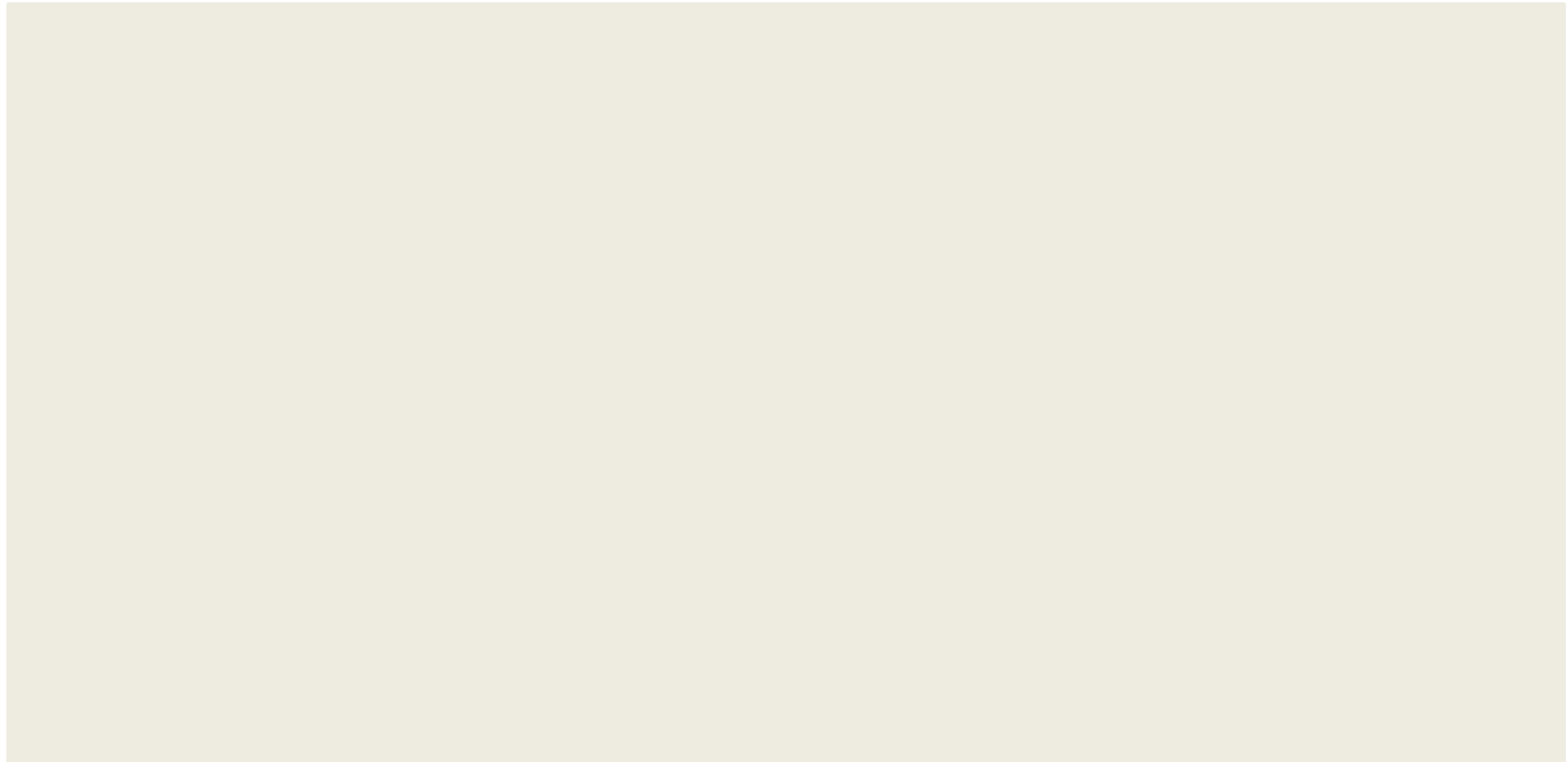
Possible persistent effects on verbal learning and memory

Evidence insufficient and mixed

Kokkuvõtteks kanepi mõjust kognitsioonile

- Kanepisuitsetamine mõjutab kognitsiooni
- Selle üle kui ulatuslik on kahjustus ja kui kaua efektid püsivad vaieldakse
 - Intoksikatsiooni ajal ja mõni tund peale seda
(Fant et al, 1998; Curran et al, 2002)
 - Päevi
(Pope et al, 2001, Solowij et al, 2002)
 - Üle kuu (Bolla et al 2002)
 - Kroonilisel kasutamisel u-THC positiivne 1 kuu – THC ladestub rasvkoes!

Neurotoksilisus alkoholist ja aju areng Kanepil ja teistel uimastitel samad efektid?



Kanepisuitsetamine ja aju morfoloogia

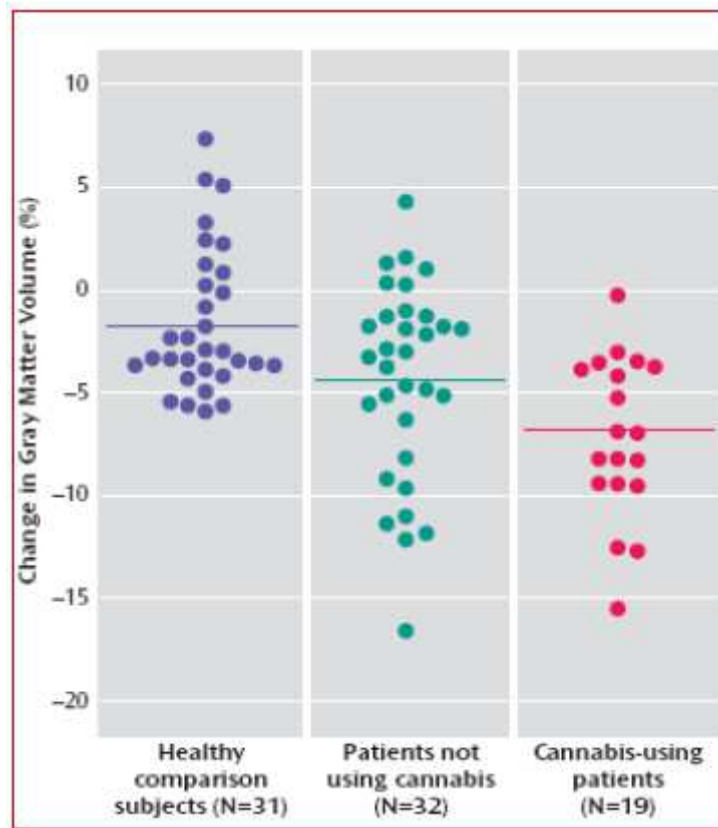
Kanepisuitsetamine on seotud väiksema hallaaine mahuga

Kanepisuitsetajatel väiksem hippokampus ja mandeltuum

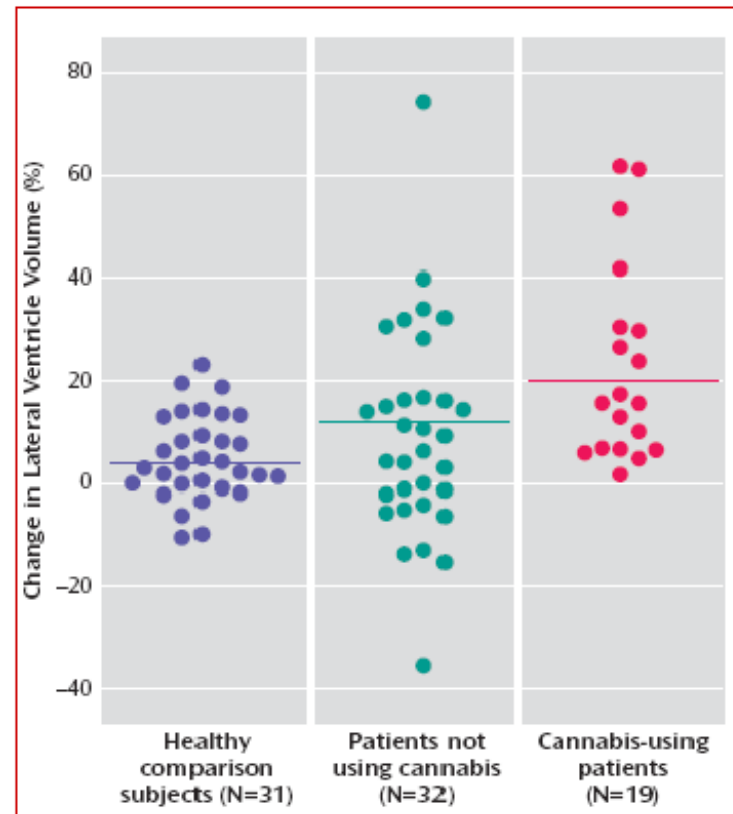
Kanepisuitsetamine muudab hippokampuse kuju ja vähendab mahtu (Solowij et al 2013)

- Eksokannabinoidide neurotoksiline toime annusest sõltuv
- Kanepisuitsetamise ei avaldanud skisofreenia korral olulist additiivset efekti
- Veel on ebaselge, kas on soost sõltuvaid efekte ja millised on nende muutuste funktsionaalsed, kliinilised ja neuropsühholoogilised korrelaadid
- Samas alkoholitarbimine ja suitsetamine hippokampuse mahtu ja kuju ei mõjutanud

Kanep süvendab neurodegeneratiivseid muutusi skisofreeniaga patsientidel



Hallaine mahu muutus



Külgvatsakese suurus

Kannabinoidide neurotoksilisus

- Kanepisuitsetamine võib kutsuda esile neurotoksilisi muutusi ajupiirkondades, ks kannaboinoidretseptoreid on palju ja see võib mõjutada kortikaalsete närviringete küpsemist
- Pika-ajaline kanepi kasutamine võib põhjustada püsivaid (kestavad kauem kui intoksikatsiooniperiood) muutusi aju talitluses ja morfoloogias
- Varasem kasutamine võib põhjustad asuuremat kahjustust

Grimault's Cigarettes of Cannabis Indica.

Asthmatic people who suffer from Oppression in Breathing, stifling sensations, Hoarseness, and Loss of Voice, Nervous Coughs, Laryngitis, Colds with Wheezing, Bronchitis, Insomnia, Catarrhal Affections, and Difficulty in Expectorations, are promptly relieved by these Cigarettes.

RIGAUD & CHAPOTEAUT, (late Grimault et Cie,) Manufacturing Chemists, PARIS.

WHOLESALE AGENTS, E. FOUGERA & CO., NEW YORK.

Samples of the above may be obtained gratis on application to the Agents.

In Corresponding with Advertisers, please mention **THE LANCET-CLINIC.**



ASTHMA CURE

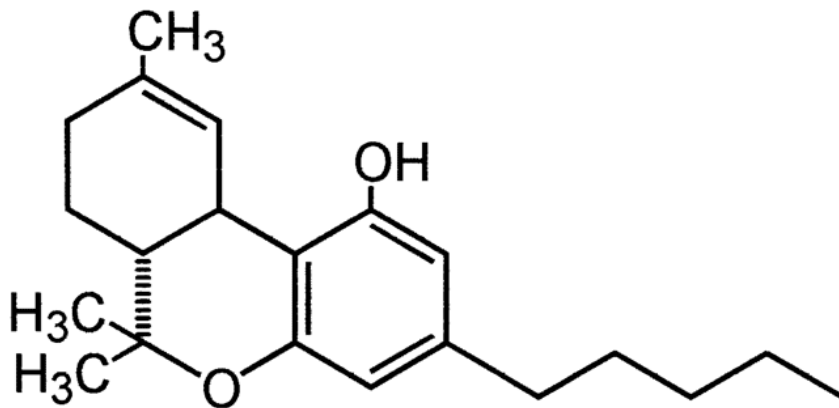
GRIMAULT'S INDIAN CIGARETTES

Difficulty in Expectorations, Asthma, Nervous Coughs, Catarrh, Sleeplessness and Oppression immediately relieved by Grimault and Co's Indian Cigarettes, 1s. 9d. per box all Chemists, or post free Wilcox, 239, Oxford-St. London, W.

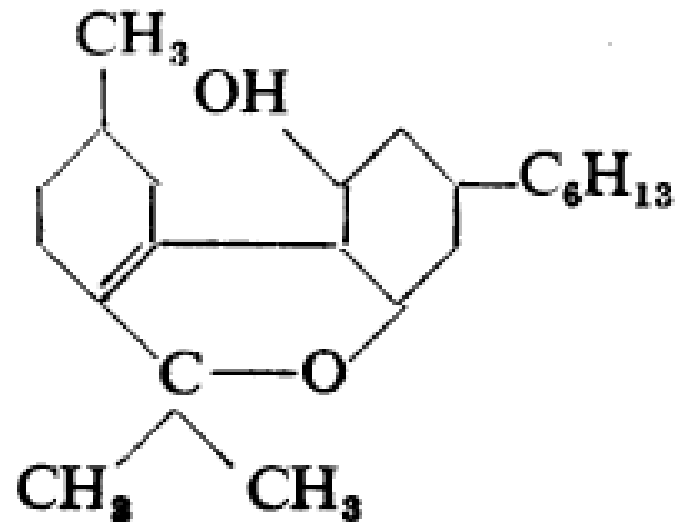
- **Selliste reklaamide avaldamine muutus võimatuks peale seadusmuudatusi**
 - Ravimid peavad olema mitte ainult ohutud vaid ka efektiivsed
 - Ravimina käsitletavat ainet peavad olevad registreeritud nende üle järelvalvet teostava asutuse poolt (FDA)

Parahexyl (Synhexyl, n-hexyl- Δ^3 THC)

- Esimene kliiniline uuring 50 depressiooniga patsiendil (Stockings 1947) ja Pond, 1948 14 pt-l (20 ja 40 mg).
- Parker & Wrigley (1950)
- jpt



Δ^9 -9-tetrahydrocannabinol (THC)

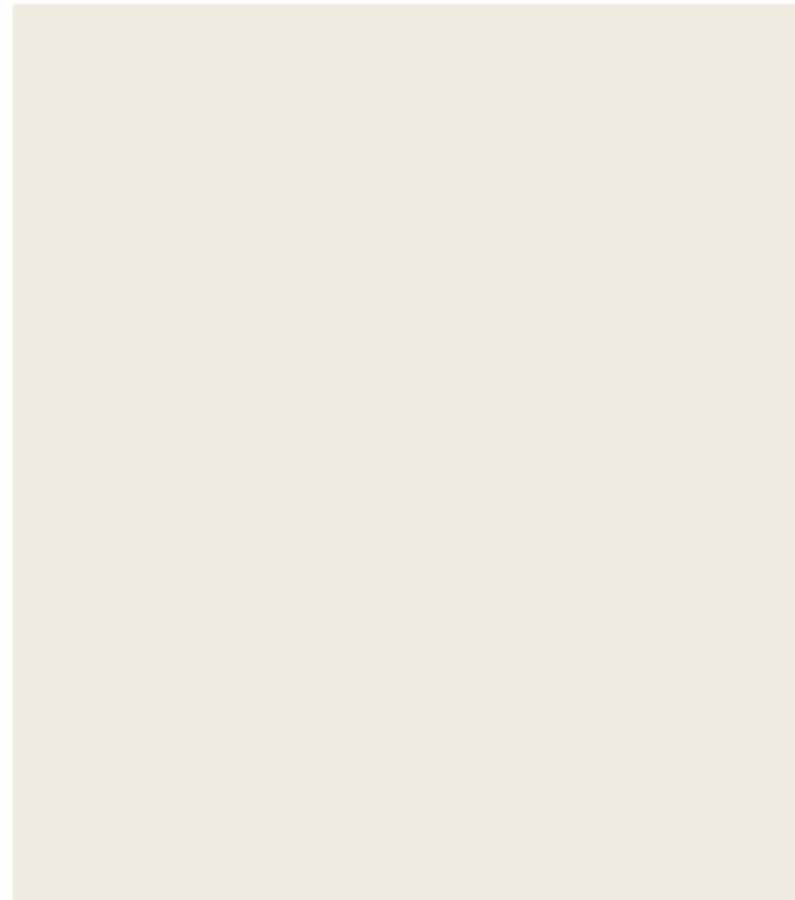


- Sünteesi kirjeldus, Adams et al *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71 (5), pp 1624–1628

Marihuaana homoloogi Synexyl füsioloogilised efektid depressiivsetel patsientidel

Pond (1948) J Neurol Neurosurg
Psych 11:271-279

- Võrdlusravimiks
amfetamiin (Benzedrine)
- Efektid toksilise
iseloomuga
- Toime aeglasem kui
delta-9-THC-l



Endokannabinoidsüsteemi toimivad uued ravimid

- CB1 retseptori antagonistid
 - Rimonabant (Acomplia)
 - Turustamine katkestati ebasoodsa psühhiaatrilise ohutusprofiili tõttu (ärevus, depressioon, suitsidaalsus)
- CB1 retseptori agonistid
 - Nabiloon
 - Dronabiloon (Marinol), sünteetiline delta-9-tetrahydrokannabinol (delta-9-THC), 2,5mg, 5mg ja 10 mg kapslid
 - Isu tõstmiseks (uuritud AIDS-anoreksia korral)
 - liveldusevastane (keemiaravi saavad patsiendid, kes ei ole reageerinud teistele ravimitele)

Delta-9-THC psühhiaatrilised kõrvaltoimed

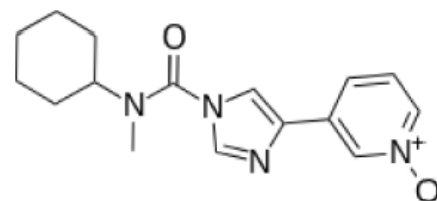
- Sagedus 3-10%*, sagedamini iiveldusevastase ravi korral
 - Amneesia
 - Ärevus/närvilisus
 - Ataksia
 - Segasusseisund
 - Depersonalisatsioon
 - Uimasus*
 - Eufooria*
 - Hallutsinatsioonid
 - Paranoilised reaktsioonid*
 - Unisus*
 - Ebaharilikud mõtted*

Kliiniline katastroof FAAH inhibiitoriga

- FAAH inhibiitor päsib endokannabinoide lammutavaid ensüüme
- Prekliinilistes uuringutes (URB597) analgeetiline, anksiolüütiline ja antidepressandilaadne toime

- BIA 10-2474

- Uuring katkestati
- Kõik ravimit saanud patsiendid (6 katsealust) hospitaliseeriti
- 1 ajusurmas ja suri hiljem
- Teistel erineva raskusega neuroloogilised sümptomid
- MRI-l ulatuslikud nekrootilised ja hemorraagilised ajukahjustused



- „Due to the millennia-long use of cannabis for recreational, religious and medicinal purposes, together with the large body of multidisciplinary research efforts from recent decades, we do not expect to encounter the same unpleasant surprises with the medicinal use of cannabinoids, which occur occasionally with newly designed synthetic drugs.“

Grotenhermen F (2004) *Neuroendocrinology Letters*

25:

Milliseid uimasteid kasutavad skisofreeniaga patsiendid?

- Terve elu jooksul tarvitatakse (Mueser et al 1990)
 - Alkohol 12.3-50%
 - Kanep 12.5-35%
 - Stimulandid 11.3-31%
 - Hallutsinogeenid 5-15%
 - Rahustid 3.5-11%
 - Opiaadid 2-9%
 - See milliseid uimasteid tarvitatakse sõltub kõige rohkem kogukonnast!
 - Tavad
 - Eelistused, aktsepteeritavus
 - Kättesaadavus
- Sama kogemus kaksikdiagnoosiga patsientide päevastatsionaarist
 - Skisofreenia: alkohol > kanep > stimulandid

Miks tarvitavad psüühikahäirega patsiendid uimasteid?

1. Stressi ja haavatavuse mudel (eelnev disponeeritus uimastite tarvitamisele)
 - Uimasti on stressor, mis vallandab tundlikul isikul psühhoosi
 - Kanepi suitsetamine seotud skisofreenia varasema algusega
 - Skisofreeniaga patsiendid tundlikumad alkoholi ja amfetamiini suhtes
 - Dopamiinretseptorite ülitundlikkus suurendab alkoholist, nikotiinist ja v.o. ka ka kanepist saadavat subjektiivset mõnutunnet (Seeman 2011)
2. Eneseravi hüpotees
 - Põhjused/ettekäänded miks skisofreeniaga patsiendid kasutavad uimasteid on leitud olevat samad kui teistel uimastitarvitajatel kellel ei ole psüühikahäiret diagnoositud
3. Sarrustuse mehhanismide puudulikkus (*reward-deficiency syndrome*)

Miks suitsetatakse kanepit?

- Kõige rohkem uuritud aine eneseravi hüpoteesi kontrollimiseks skisofreeniaga patsientidel
 - Vanemad uuringud mõnevõrra toetavad¹
 - Uuemad ülevaated ei kinnita, et skisofreeniaga patsiendid kasutavad kanepit leevendamaks psühhootilisi sümptomeid või ravimite kõrvaltoimeid²
 - Skisofreeniaga patsiendid toovad kanepisuitsetamise põhjuseks sagedamini igavuse.

1. Knudsen & Vilmar (1984); Schneier & Siris (1987); Dixon et al. (1990,1991); Warner et al (1994); Addington & Duchak (1997); Ferdinand et al. (2005); Bellack et al. (1999)
2. Mueser et al (1998); Smit et al (2004); Spencer (2004).

Luululisus kanepisuitsetajatel

- Esmase psühhoosiga patsientidel, kes jätkavad kanepi kasutamist peale hospitaliseerimist on rohkem positiivseid sümptomeid ja nende haiguse kulg on raskem
- Kanep muudab psühhoosi sisu positiivsemaks (lõõgastus, eufooria, subjektiivne enesetõhususe paranemine, religioosed kogemused, suurusmõtted, kaitse kurjade jõudude eest)
- Võimalik on luulu teke, kus kanep usutakse aitavat saavutada sellist supernormaalset kogemust
- Sellistel patsientidel on väga raske tekitada motivatsiooni kanepist loobumiseks

Kannabinooidide kasutamise häire

- Mitte igasugune kasutus ei ole kuritarvitamine ja sõltuvus, ilmselt on suur osa inimesi, kes kasutavad aeg-ajalt kanepit ilmselgete probleemideta, kas see on mõistlik on eraldi küsimus
- „Among the drugs that are currently illegal, I have chosen not to use marijuana, as I feel the light-headed intoxication and benign alteration of consciousness does not adequately compensate for an uncomfortable feeling that I am wasting time.“ A. Shulgin

Kasutuse sageduse hindamine

- NB! Ühekordselt manustatud THC püsib organismis vähemalt 7 päeva
- Praeguseid kasutajaid (viimase kuu jooksul) USA:
 - 2007 – 14,5 miljonit (5,8% rahvastikust), 20 x kuus 5,1 milj
 - 2012 - 18,9 miljonit (7,3% rahvastikust), 20 x kuus 7,6 milj

Võõrutussündroom kanepist

- Umbes üks nädal peale tarbimise lõpetamist
 - Ärritatavus, viha, agressioon
 - Närvilisus või ärevus
 - Unehäired (nt. unetus, häirivad unenäod)
 - Isu langus
 - Rahutus ja püsimatus
 - Meeleolu langus
 - Olulisi vaevusi põhjustavad kehalised sümptomid (köhuvalu, treemor, higistamine, palavik, külmavärinad, peavalu)
- Sageli tõlgendatakse kui muu psühhiaatrilise haiguse ilmingut
 - Mõelda võõrutussündroomi võimalusele kui algselt heas seisus oleval patsiendil tekkivad äkitselt eelnevad sümptomid

Kanepi kasutamise häire ravivõimalused

- **Psühholoogilised**
 - KKT, MI, intensiivsed sarrustasuga programmid (contingency management)
- **Farmakoloogilised**
 - Asendusravi (dronabiloon, nabiloon)
 - Parem koostöö ja vähem võõrutusnähte, hoidumise määr sama
 - Sõltuvuse mehhanisme ja kaasuvat psüühikahäiret mõjutavad ravimid
 - Entakapoon (KOMT-inhibiitor) - iha (*craving*) vähenemine
 - Atsetüültsüsteiin - iha (*craving*) vähenemine
 - Atomoksetiin (SNRI) – efekt vähene, seedetrakti kõrvaltoimed
 - Buspiroon (5HT1A agonist/D2RB) koos Miga parandab abstinentsi saavutamist
 - Stabilisaatorid
 - Valproehape – ei oel efektiivne
 - Kaasuva psüühikahäire ravi
 - Fluoksetiin –
 - post-hoc analüüsis kanepi ja alkoholi kasutuse ning depressivsete sümptomite vähenemine
 - Platseebokontrolliga uuringus koos KKT/MI-ga polnud erinevust
 - Antipsühhootikumid (kaasuva raske psüühikahäire korral)
 - Flupentiksool, klosapiin

Kanepisuitsetamise trajektoorid ja töötus keskeas

- Kogukonna prospektiivne kohort (n=548) USA-s
- Jälgiti noorukieast keskeani (keskmise vanus hindamise ajal 14.1, 16.3, 22.3, 27.0, 31.9, 36.6, ja 43.0)
- Andmeid analüüsid ja mudeldades alusel leiti et,:
 - 8,3% kroonilised tarvitajad
 - 18.6% loobujad
 - 7,3% üha enam kasutajad (eskaleeruv kasutus)
 - 25,6% kroonilised juhukasutajad
 - 40,2% mittekasutajad/eksperimenteerijad
- Võrreldes viimase grupiga oli kõigil teistel olla suurim risk 43 a vanuses töötu (OR 3,51, CI 1,13-10,91))

Kokkuvõtteks

- Kannabinoide kasutusel on pikk kangelaslik aga mitte väga kuulsusrikas ajalugu
- Tõenduspõhised näidustused kannabinoidide kasutamiseks meditsiinis on üsna piiratud
- Kannabinoidsüsteemi mõjutavate ravimite väljatöötamine on seotud valdavalt tagasilöökidega
- Kannabinoidide kasutamine rekreatsioonilistel eesmärkidel on seotud mitmete psühhiaatriliste ja neuroloogiliste riskidega