

Cannabis og cannabinoider som legemidler

Sammendrag

Bakgrunn. Mennesker har brukt cannabis i flere tusen år. Δ (9)-tetrahydrocannabinol (THC) er den mest potente psykoaktive komponenten i cannabis. THC metaboliseres i kroppen til 11-OH-THC og videre til THC-syre, som er en inaktiv metabolitt. I denne artikkelen gir vi en oversikt over cannabinoidenes farmakokinetikk og farmakodynamikk.

Materiale og metode. Artikkelen og diskusjonen er basert på forfatterenes skjønsmessige seleksjon og vurdering av utvalgt publisert litteratur om cannabinoider (CB), med hovedvekt på farmakodynamikk.

Resultater og fortolkning. Det er til nå funnet tre typer cannabinoidreseptorer (CB1, CB2 og mest sannsynlig CB3) samt endogene ligander for disse. Kjennskap til cannabinoidreseptorene har ført til utvikling av stoffer som stimulerer (CB-agonister) og som blokkerer (CB-antagonister). Dette åpner muligheter for å studere om og i så fall hvordan cannabinoider kan brukes terapeutisk. Forskning omkring medisinsk bruk av cannabinoider skjer imidlertid på bakgrunn av de godt dokumenterte negative effekter av cannabis: Svekket kognitiv funksjon, rusproblemer og avhengighet – og økt risiko for utvikling av psykisk sykdom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Hassan Z. Khiabani
hassan.khiabani@fhi.no

Jørg Mørland

Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for rettsstoksikologi og rusmiddelforskning
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Bruken av cannabis strekker seg langt tilbake i tid (12 000 år), og medisinsk bruk er beskrevet i Kina fra 2000–3000 f.Kr. (1). Cannabis er en samlebetegnelse på materiale fra planten *Cannabis sativa*. Planten er vekstkraftig og hardfør og kan bli flere meter høy (fig 1). Den inneholder en rekke stoffer med gitt kjemisk struktur, såkalte cannabinoider. Det mest potente psykoaktive stoffet i cannabis er Δ (9)-tetrahydrocannabinol (THC). Produktene fra cannabisplanten varierer betydelig i kvalitet og kvantitet. Det er hovedsakelig tre – marihuana, hasj (hasj) og cannabisolje. Marihuana er tørkede toppskudd og blomster, men kan også inneholde oppmalte stilker eller frø. Hasj er konsentrert plantesaft, med høyt innhold av det psykoaktive stoffet Δ (9)-tetrahydrocannabinol (THC). Marihuana inneholder vanligvis 1–6 % THC, hasj 6–10 % og cannabisolje 15–60 %. THC-konsentrasjonen i marihuana har vært økende fra 1960-årene og frem til i dag – i enkelte nyere beslag er det målt konsentrasjoner av THC på samme eller høyere nivå enn det man ser i hasj. Mye av dette skyldes genetisk eksperimentering, krysninger og dyrking innendørs.

THC ble isolert i 1960-årene, og man fant at det var det primære psykoaktive stoffet i cannabis (2, 3). Isoleringen og kjennskap til stoffet ga muligheter for syntetisering av THC-analoger, i den hensikt å undersøke forskjellige ønskede farmakologiske effekter. Det ble i 1988 funnet indikasjon på forekomst av cannabinoidreseptorer i hjernen (4). To år senere ble en slik reseptor klonet. Dette har akselerert forskningen rundt cannabinoidenes nevrobiologiske virkningsmekanismer (5). I denne artikkelen gir vi en oversikt over de farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskapene til cannabinoide.

Materiale og metode

Forfatterne har i mange år arbeidet med farmakokinetikk og farmakodynamikk av ulike rusmidler og er begge rettsmedisinsk sakkyn-dige i saker hvor det er mistanke om at det har

skjedd en straffbar handling under påvirkning av ulike legemidler/rusmidler. Vi holder oss oppdatert på disse stoffenes nevrobiologiske effekter og på de ulike epidemiologiske artikler om stoffene. Cannabis er et av de stoffene som hovedforfatter spesielt har fordypet seg i. Artikkelen er basert på seleksjon av utvalgt litteratur om cannabinoider, med hovedvekt på farmakodynamikk, basert på forfatterenes skjønsmessige vurdering av hvilke artikler som var mest relevante.

Farmakokinetikken til THC

THC blir vanligvis inhalert ved røyking av marihuana eller hasj eller tas opp peroralt fra for eksempel bakervarer (fig 2). Det finnes også medikamenter med syntetisk THC som virkestoff, beregnet for peroral bruk (f.eks. dronabinol (Marinol), nabilone (Cesamet) og HU-210 og dexanabinol (HU-211)). Det finnes også legemidler som er rene cannabisplanteekstrakter, f.eks. Sativex. Ingen av disse midlene er registret i Norge. Undersøkelser har vist at ved cannabisrøyking kan THC påvises i blodet sekunder etter inhalasjon (6). Den høyeste konsentrasjonen i serum (C_{maks}) måles da ofte etter minutter. Den systemiske biotilgjengeligheten er 10–50 % (intra- og interindividuelle variasjoner), avhengig av hvor dypt og hvor lenge man inhalerer (6–10).

Peroral bruk av cannabisprodukter medfører langsom absorpsjon av THC, med medgått tid fra inntak til høyeste konsentrasjon i blod (T_{maks}) på 1–6 timer (11, 12) og en C_{maks} som er lavere enn ved røyking. Dette skyldes sannsynligvis ujevn absorpsjon, degradering av THC pga. lav pH i ventrikkelen og ikke minst førstepassasjeeffekt. THC

Hovedbudskap

- Δ (9)-tetrahydrocannabinol (THC) er den viktigste psykoaktive komponenten i marihuana, hasj og cannabisolje
- Det er isolert forskjellige typer cannabinoidreseptorer (CB-reseptorer) samt endogene ligander for disse
- CB1- og CB2-reseptorene er hovedsakelig lokalisert i sentralnervesystemet og immunsystemet
- Rimonabant er en selektiv CB1-blokker som er indisert i behandlingen av pasienter med fedme



Figur 1 a) *Cannabis* er en samlebetegnelse på materiale fra planten *Cannabis sativa*. Planten er fullmoden når guldfarget harpiks dekker toppskudd og blomster. b) Detalj. Gjengitt med tillatelse fra Laboratorieavdelingen, Kjemisk avsnitt, KRIPOS

har et høyt distribusjonsvolum og er 97–99 % bundet til plasmaproteiner. Det antas at metabolismen hovedsakelig foregår i leveren via cytokrom P-450-enzymssystemer. Det skjer en hydroksylering til 11-OH-THC, som synes å være like psykoaktivt som moderstoffet. Videre oksidering av 11-OH-THC fører til dannning av inaktiv THC-syre (11-nor-9-karboksy-delta-9-tetrahydrocannabinol; THCCOOH).

Det er vist at etter røyking av en rusgivende dose THC på ca. 30 mg er THC- C_{maks} i plasma tre ganger høyere enn C_{maks} av THC-syre i plasma og 20 ganger høyere enn C_{maks} av 11-OH-THC i plasma. Etter et slikt inntak kan både THC og 11-OH-THC påvises i om trent et halvt døgn, mens THC-syre kan påvises i flere døgn i plasma (6). Etter ett enkelt inntak av THC vil ca. 80–90 % av det som er inntatt, bli skilt ut i løpet av 4–5 dager, i alt vesentlig i form av THC-syre. Etter gjentatte inntak kan THC-syre i enkelte tilfeller påvises i urinen i flere uker etter siste inntak, og hos enkelte kroniske

cannabisbrukere er det rapportert om påvisning av THC-syre i urinen 81 og 93 dager etter siste inntak, med terminal utskillingshalveringstid på opptil 16 dager (13, 14). Etter distribusjon av THC og deponering i fettvevet skjer det etter hvert en redistribusjon fra fettvevet til blod. Denne langsomme utskillingen fra fettvevet, kombinert med en betydelig enterohepatisk resirkulasjon, er sannsynligvis de viktigste årsakene til den lange terminale halveringstiden for THC.

Farmakodynamikken

Det er til nå isolert tre typer cannabinoidreseptorer (CB1 og CB2 og mest sannsynlig CB3, som også kalles for ikke-CB1-/ikke-CB2-cannabinoidreseptor) (4, 15–17) samt endogene ligander for disse reseptorene (18–20). Det foregår mye forskning på en del nye syntetiske stoffer som virker på cannabinoidreseptorer, både stoffer som stimulerer disse reseptorene (CB-agonister) og stoffer som blokkerer (CB-antagoniser). CB-agonister kan være endogene CB-agonister, THC og andre agonister fra cannabisprodukter eller syntetiske CB-agonister. CB-antagonistene er alle syntetiske. Naturlig forekommende endogene CB-agonister er arakidonsyremetabolitter slik som arakidonyletanolamid (anandamid), 2-arakidonylglyderyleter (noladineter) og 2-arakidonylglyserol (2-AG) (21–23). Det er forsøkt å syntetisere analoger til endogene eikodanoidcannabinoider med økt potens og økt spesifisitet til reseptorene. Ett eksempel på dette er produktet HU-210, som antas å være 80–800 ganger mer potent enn THC (24, 25).

Mange effekter av CB-agonister er kjent – ruseffektene og de sentralnervøse effektene (euforisk tilstand med endret virkelighetsoppfatning, økt sensitivitet overfor lys/lyd/berøring), redusert konsentrasjonsevne og dårligere oppmerksomhet, sløvhed/døsighet. Det er også effekt på immunsystemet, nevroprotektive effekter ved iskemi og hypoksi samt smertestillende og/eller kvalmestillende effekter. Det antas at disse effektene skyldes ulike reseptorer innenfor familien av cannabinoidreseptorer. Det er påvist at CB1-reseptorene hovedsakelig er lokalisert i sentralnervesystemet (cortex, hippocampus, fremre gyrus cinguli, basalgangliene og cerebellum), noe som reflekterer at disse reseptorene sannsynligvis har viktige funksjoner når det gjelder oppmerksomhet, kognitive og psykomotoriske virkninger (koordinasjon, persepsjon, tidsoppfatning, hukommelse, reaksjonstid) (26, 27). CB2-reseptorene er hovedsakelig lokalisert i immunsystemet (leukocytt, milt). Både CB1 og CB2 er koblet til et hemmende G-protein. CB1-reseptorer er også direkte koblet til ionekanaler.

Cannabinoider og endogene cannabinoider (anandamider) har ulik grad av affinitet til cannabinoidreseptorer. Det er vist at THC og anandamider har lavere affinitet

overfor CB2-reseptorer enn overfor CB1-reseptorer. Det er observert at en hvilken som helst aktivering av CB1-reseptorer gir de samme psykomotoriske effekter som bruk av cannabis, mens aktivering av CB2-reseptorer ikke leder til de samme psykomotoriske effekter. Dette har ført til økt oppmerksomhet omkring CB2-spesifikke agonister, for eventuelt å få frem terapeutiske effekter – analgetiske, antiinflammatoriske og antiemetiske – som ikke innebærer rus.

Det er utført mange studier for å finne ut om THC har gunstig kvalmestillende effekt hos cytostatikabehandlede kreftpasienter. En systematisk kunnskapsoppsummering viste signifikant bedre effekt av THC enn av konvensjonelle kvalmestillende medikamenter (28). Det ble samtidig også vist at THC-behandling innebar flere potensielt positive bivirkninger i form av hevet stemningsleie og sedasjon. På den annen side forekom det også flere uønskede bivirkninger – tristhet, depresjon, hallusinasjoner, paranoia og hypotensjon. Hos enkelte kunne man få til en gunstig balanse mellom ønskede og uønskede effekter – det vil si noen av dem som fikk cytostatika, kunne være tjent med behandling med THC (28).

Det er også diskutert i hvilken grad cannabinoider kan brukes som smertestillende. I dyremodeller er det vist at cannabinoider har slik effekt. Undersøkelser på mennesker ble oppsummert av Campbell og medarbeidere i 2001 (29). De fant ni randomiserte studier der man evaluerte analgetisk effekt kontra bivirkninger. Ved nociseptive smerter var det ikke større smertestillende effekt av cannabis enn av kodein i vanlig dose. Når det gjaldt bivirkninger, fant de at THC 10–20 mg viste dose-respons-relasjon for bivirkninger, med hemmende effekt på sentralnervesystemet som viktigste bivirkning hos de aller fleste. De konkluderte med at cannabinoidbruk i klinisk praksis som smertestillende ikke var å anbefale.

Det er også nylig kommet et oversiktsarbeid som tar for seg bruk av cannabinoidagonister som analgetika ved akutte og kroniske smerter. Sativex brukes sublingvalt. Det er vist at midlet har smertestillende effekt hos pasienter med kroniske nevrologiske smerter (30) og adjuvert smertestillende effekt hos pasienter med multipl sklerose (31) og hos pasienter med revmatoid artritt (32). I alle studiene hvor det er prøvd ekstrakter av cannabis, er problemet uønskede bivirkninger i form av sedasjon, eufori/dysfori, svimmelhet og søvnighet. Det er fortsatt lite data vedrørende utstrakt bruk av CB-agonister (både fra cannabis og syntetisk fremstilt) som smertestillende. De fleste mener den terapeutisk bredden (ønsket virkning kontra bivirkning) til tilgjengelige CB-agonister er liten. Det er imidlertid fortsatt behov for å utvikle medikamenter til behandling av enkelte pasientgrupper med kroniske smerter, og syntetiske CB-agonister vurderes i den sammenheng (33).

Det er også kommet interessante forskningsresultater fra dyremodeller både *in vitro* og *in vivo* om cannabinoidreseptorens nevroprotektive rolle når det gjelder utvikling av Alzheimers sykdom (34, 35) og Parkinsons sykdom (36). Cannabinoider kunne forhindre biologiske effekter av injisert β -amyloidpeptid (β A) i en alzheimermodell. THC-behandling ga redusert omfang av skader i dopaminerge nevroner i rotter med eksperimentelt induisert hemiparkinsonisme.

CB-antagonister

Utvikling av den første CB-antagonisten (SR141716) har gitt verdifull informasjon om de endogene cannabinoidsystemene. Det er demonstrert hos mennesker at inntak av denne antagonisten blokkerer de psykologiske effektene av marihuanarøyking (37). Siden cannabinoid reseptorer spiller en viktig rolle for appetittkontroll, kognitive funksjoner og humør, samt rusmiddel- og medikamentavhengighet, undersøker man mulighetene for å bruke CB-antagonistene som ledd i behandlingen av ulike tilstander.

Det foregår mye forskning rundt blokkering av selektive CB1-reseptorer for om mulig å behandle overvekt, røykeavhengighet eller rusmiddelavhengighet. Dessuten undersøker man om CB1-blokkering har effekt mot depresjon. Rimonabant (Acomplia) er en selektiv CB1-blokker som ble brukt i to forskjellige doser (5 mg og 20 mg) i en flerfasjon, randomisert multisenterundersøkelse om overvekt som foregikk på begge sider av Atlanterhavet (Rimonabant In Obesity trial (RIO-North America, RIO-NA) og RIO-Europe (RIO-E)). RIO-NA har pågått i to år. Etter ett år var det signifikant vektreduksjon og andre gunstige effekter på kardiometabolske risikofaktorer (signifikant la-

vere triglyseridnivåer og høyere HDL-nivåer) i de to gruppene som fikk rimonabant. De gunstige effektene var doseavhengige – det var størst effekt (og også flest bivirkninger) hos dem som brukte høyeste dose, og de gunstige effektene vedvarte i det andre studieåret i den gruppen som brukte høyeste dose. Funnene må imidlertid fortolkes med forsiktighet pga. høyt frafall det andre året. Forfatterne konkluderte med at blokkering av CB1-reseptorene virker lovende som behandling av overvekt, men presiserer samtidig at det er nødvendig med ytterligere studier for å vurdere langtids effekten av rimonabantterapien (38, 39).

Negative effekter av langtidsbruk av cannabisstoffer

Kognitive funksjoner

Det er tidligere rapportert at langvarig bruk av cannabisstoffer har negativ effekt på kognitive funksjoner – i form av redusert oppmerksomhet, spesielt evnen til å filtrere ut ikke-relevant informasjon (40, 41), redusert nøyaktighet i oppgaver som krever selektiv oppmerksomhet, dårligere hukommelse og lengre reaksjonstid (42–45). Solowij og medarbeidere viste i en stor retrospektiv multisenterstudie at langtidsbruk av cannabis påvirker hukommelse og oppmerksomhet, og at de negative effektene på kognitive funksjoner øker med økende antall år med regelmessig bruk (46). Det ser ut til at disse negative effektene er reversible, men det er ikke entydig klart hvor lang varighet de har. Solowij og medarbeidere har rapportert at dette kan være opptil to år. Endret hjernemetabolisme, som kan være irreversibel, kan detekteres med sensitive teknikker, for eksempel PET-skanning (47, 48). Det er uklart om disse endringene ledsages av forandringer som kan avdekkes i nevropsykologiske tester.

Utvikling av psykose

I flere studier er det rapportert om sammenheng mellom cannabisbruk og senere utvikling av psykose, og at cannabismisbruk mest sannsynlig fremskynder utviklingen av schizofreni (49–51). En norsk studie av pasienter i alderen 17–40 år innlagt med psykose viste at 54 % hadde ruset seg på både legale og illegale midler i måneden før innleggelse. Blant de illegale rusmidlene var cannabis et av de hyppigst påviste (52). Green og medarbeidere har i en oversiktsartikkel gått gjennom 63 behandlingsstudier og fem epidemiologiske studier omkring pasienter med psykose og cannabisbruk og misbruk. Alle studiene viste høyere sannsynlighet for cannabisbruk eller misbruk hos dem med psykose (53). Dette er belyst ytterligere i en tysk kohortstudie hvor det konkluderes med at cannabisbruk gir økt risiko for psykose hos yngre, og at risikoen er betydelig økt hos dem som er predisponert for psykose (54).

Når det diskuteres gunstige effekter av CB-agonister, er det viktig å skille mellom

undersøkelser som er utført på celler *in vitro*, på dyr og på mennesker. Enda viktigere er det å skille mellom effekten av endogene CB-agonister, THC i cannabis og de syntetiske analoger. Forskning om bruken av cannabinoider i medisinsk øyemed må skje på bakgrunn av kunnskapen om de negative effekter av cannabis. I to norske studier, Ung i Norge 1992 og Ung i Norge 2002, fant man nær en tredobling av bruken av cannabis i tiårsperioden (55). Den sterkeste økningen hadde funnet sted hos ungdom fra ressurssvake hjem. De negative effektene av cannabis er godt dokumentert – både når det gjelder økt risiko for bruk av andre illegale stoffer, redusert kognitiv funksjon og ikke minst rus- og avhengighetsproblemer, som kan ha store menneskelige og samfunnsmessige konsekvenser.

Vi takker Håkon Aune for nyttige kommentarer.

Litteratur

1. Abel EL. A comprehensive guide to the cannabis literature. Westport, CT: Greenwood Press, 1979.
2. Mechoulam R, Gaoni Y. Hashish. IV. The isolation and structure of cannabinolic cannabidiolic and cannabigerolic acids. *Tetrahedron* 1965; 21: 1223–9.
3. Mechoulam R, Gaoni Y. The absolute configuration of delta-1-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron Lett* 1967; 12: 1109–11.
4. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605–13.
5. Howlett AC, Bidaut-Russell M, Devane WA et al. The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization. *Trends Neurosci* 1990; 13: 420–3.
6. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992; 16: 276–82.
7. Heishman SJ, Stitzer ML, Yingling JE. Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 34: 173–9.
8. Azorlosa JL, Heishman SJ, Stitzer ML et al. Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 114–22.
9. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A et al. Single dose kinetics of deuterium labelled delta 1-tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users. *Biomed Mass Spectrom* 1982; 9: 6–10.
10. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH). *J Anal Toxicol* 1992; 16: 283–90.
11. Perez-Reyes M, Lipton MA, Timmons MC et al. Pharmacology of orally administered 9-tetrahydrocannabinol. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 48–55.
12. Wall ME, Sadler BM, Brine D et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 352–63.
13. Smith-Kielland A. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-Delta9- tetrahydrocannabinol: a case with an apparent long terminal half-life. *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66: 169–71.
14. Lafolie P, Beck O, Blennow G et al. Importance of creatinine analyses of urine when screening for abused drugs. *Clin Chem* 1991; 37: 1927–31.



Figur 2 Forskjellige produkter fra tørkede cannabisplanter. Foto © Science Photo Library/GV-Press

15. Zygmunt PM, Andersson DA, Hogestatt ED. Delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabinol activate capsaicin-sensitive sensory nerves via a CB1 and CB2 cannabinoid receptor-independent mechanism. *J Neurosci* 2002; 22: 4720–7.
16. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 129–80.
17. Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30 (suppl 1): S13–8.
18. Devane WA, Hanus L, Breuer A et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946–9.
19. Devane WA, Axelrod J. Enzymatic synthesis of anandamide, an endogenous ligand for the cannabinoid receptor, by brain membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6698–701.
20. Howlett AC, Barth F, Bonner TI et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 161–202.
21. Martin BR, Mechoulam R, Razdan RK. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sci* 1999; 65: 573–95.
22. Di Marzo V, Breivogel CS, Tao Q et al. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem* 2000; 75: 2434–44.
23. Di Marzo V, Bisogno T, De Petrocellis L et al. Cannabimimetic fatty acid derivatives: the anandamide family and other endocannabinoids. *Curr Med Chem* 1999; 6: 721–44.
24. Ottani A, Giuliani D. HU 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 131–45.
25. Wilson RG, Jr., Tahir SK, Mechoulam R et al. Cannabinoid enantiomer action on the cytoarchitecture. *Cell Biol Int* 1996; 20: 147–57.
26. Glass M, Dragunow M, Faulk RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997; 77: 299–318.
27. Hampson RE, Deadwyler SA. Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sci* 1999; 65: 715–23.
28. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 16–21.
29. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 13–6.
30. Karst M, Salim K, Burstein S et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1757–62.
31. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 607–15.
32. Blake DR, Robson P, Ho M et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 50–2.
33. Burns TL, Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 251–60.
34. Ramirez BG, Blazquez C, Gomez del Pulgar T et al. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci* 2005; 25: 1904–13.
35. Iuvone T, Esposito G, Esposito R et al. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J Neurochem* 2004; 89: 134–41.
36. Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos JA et al. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2005; 19: 96–107.
37. Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ et al. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 322–8.
38. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–97.
39. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761–75.
40. Solowij N. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? *Life Sci* 1995; 56: 2119–26.
41. Solowij N, Monterrubio S. Cognitive and neuropsychiatric consequences of endocannabinoid signaling dysfunction. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 471–2.
42. Fletcher JM, Page JB, Francis DJ et al. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1051–7.
43. Messinis L, Kyprianidou A, Malefaki S et al. Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology* 2006; 66: 737–9.
44. Pope HG Jr., Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996; 275: 521–7.
45. Pope HG Jr., Gruber AJ, Hudson JI et al. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 909–15.
46. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002; 287: 1123–31.
47. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD et al. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport* 2000; 11: 749–53.
48. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD et al. Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72: 237–50.
49. Arseneault L, Cannon M, Witton J et al. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 110–7.
50. Arseneault L, Cannon M, Poulton R et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212–3.
51. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1199.
52. Helseth V, Lykke-Enger T, Aamo TO et al. Rusmiddelscreening av pasienter i alderen 17–40 år innlagt med psykose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1178–80.
53. Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 306–13.
54. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005; 330: 11.
55. Pedersen W. Stein, bønne, rev. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 3388.

Manuskriptet ble mottatt 22.8. 2006 og godkjent 10.1. 2007. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.