

## “All about grass”? Effects of cannabis on cognition

Co w „trawie” piszczy? Wpływ marihuany na funkcje poznawcze

Alicja Anna Bińkowska

### ABSTRACT

Marijuana is one of the most popular and most frequently taken psychoactive substances in the world. Therefore, it seems particularly important to know the influence of this plant on the human thought and behaviour. This paper reviews the impact of cannabis use on cognitive functioning. In cannabis, there are over 100 different active compounds known as cannabinoids. The ones known best include  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CDB). These two compounds work

differently, i.e. THC impairs the learning process, increases anxiety and causes effects similar to psychosis, while CBD supports the learning process, working in antipsychotic and anxiolytic way. Furthermore, CBD may diminish the negative effects of THC, hence the influence of marijuana is largely dependent on the mutual proportions of these two compounds. It is believed that the cognitive deficits caused by the use of THC are operably linked to the areas of highest density of CB1 receptors in the brain. The research results are relatively compliant with regard to the negative effect of THC on learning and memory. Majority of research suggests a slight deficit in executive functions associated with the use of marijuana in regular smokers. The results of longitudinal studies suggest no effect of marijuana on intelligence, when other relevant factors, such as use of nicotine and alcohol, are taken into account.



Received 14.02.2017  
Accepted 26.05.2017

### AFFILIATION / AFILIACJA

SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny, Kłobuck

### KEYWORDS

- marijuana
- THC
- cognition
- memory
- executive functions

### SŁOWA KLUCZOWE

- marihuana
- THC
- poznanie
- pamięć
- funkcje wykonawcze

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Alicja Anna Bińkowska  
SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny  
Andersa 17, 42-100 Kłobuck, Poland  
email: [abinkowska2@st.swps.edu.pl](mailto:abinkowska2@st.swps.edu.pl)

### STRESZCZENIE

Marihuana jest jedną z najpopularniejszych na świecie, a tym samym najczęściej zażywanych substancji psychoaktywnych. W związku z tym szczególnie istotne wydaje się poznanie wpływu tej rośliny na myślenie i zachowanie człowieka. W niniejszym artykule dokonano przeglądu badań nad wpływem zażywania marihuany na funkcjonowanie poznawcze. W konopiach indyjskich występuje ponad 100 różnych związków aktywnych zwanych kannabinoidami, z których najlepiej znane to tetrahydrokannabinol ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, THC) oraz cannabidiol (cannabidiol, CDB). Działają one w zupełnie odmienny sposób, THC upośledza proces uczenia się, zwiększa lęk oraz wywołuje

efekty zbliżone do psychozy, natomiast CBD wspiera proces uczenia się, działa antypsychotycznie i przeciwlękowo. Co więcej, CBD może niwelować negatywne działanie THC, stąd wpływ marihuany jest w dużym stopniu zależny od wzajemnej proporcji tych dwóch związków. Uważa się, że deficyty poznawcze spowodowane zażywaniem THC są funkcjonalnie powiązane z obszarami największego zagęszczenia receptorów

CB1 w mózgu. Wyniki badań są stosunkowo zgodne, jeśli chodzi o negatywny wpływ THC na uczenie się i pamięć. Wiele danych sugeruje niewielkie deficyty w funkcjach wykonawczych związane z zażywaniem marihuany u regularnych palaczy. Wyniki badań podłużnych sugerują brak wpływu marihuany na poziom inteligencji, kiedy uwzględnia się inne istotne czynniki, takie jak zażywanie nikotyny i alkoholu.

## Introduction

Marijuana is one of the most popular and most commonly used psychoactive substances in the world (Degenhardt *et al.* 2008). The current number of cannabis users oscillates around 182 million (UNODC 2015) and it will most likely grow due to the progressive legalization and its increasingly broader medical applications. Thereupon, studying the influence of this plant on brain and human behaviour seems to be of particular importance. Cannabis includes more than 100 different active compounds – cannabinoids, from which most commonly known is tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) and cannabidiol (CBD) (Gaoni & Mechoulam. 1964; Mechoulam *et al.* 2002). THC impairs learning process, amplifies fear and causes effects similar to psychosis (D'Souza *et al.* 2004), whereas CBD bolsters up the learning process (Das *et al.* 2013), acts as an antipsychotic (Leweke *et al.* 2012) and as an anxiolytic (Bergamaschi *et al.* 2011). Furthermore, CBD can overcome negative effects of THC (Englund *et al.* 2013), hence the effect of marijuana is to a large extent depended on the ratio between those two compounds. Our body also produces substances that have similar results and they are called endocannabinoids (Devane *et al.* 1992). At the physiological level, the cannabidiols effects are caused in CB1 and CB2 receptors that endocannabinoid system consists of (Axelrod & Felder 1998; Abood & Martin 1996). The highest concentration of CB1 receptors in the brain are in the limbic system, hippocampus, cerebral cortex, cerebellum, amygdala and basal nuclei of the brain (Herkenham *et al.* 1990). Receptors CB2 are mostly located on the surface of immune system cells (Abood & Martin, 1996). THC is an agonist of CB1 receptors (it stimulates them) and leads to the inhibition of neurotransmitters release and to the decrease of presynaptic neurons excitability (Russo & Guy, 2006). The activation of CB1 receptors is responsible for commonly known effects of marijuana use and its influence on cognition, mood or fear. Mechanisms that stay behind the effects of CBD are not precisely known, but the fact known is that there are few of them. Cannabidiol very poorly binds with cannabinoid receptors, but it is, however, capable of counteracting the effects of THC, even if it is present

only in small amounts. By stopping the decay of endogenous cannabinoid known as anandamide, CBD heighten and prolongs its activity (Ligresti *et al.* 2006), which as a result prevents THC from the influence on CB1 receptors. Cannabidiol is also an agonist of serotonin receptors (Russo *et al.* 2005), which could explain some of the antipsychotic and anxiolytic features of its use (Campos & Guimarães 2008). By influencing the intracellular calcium content, CBD most likely protects neurons from potentially neurotoxic effect of THC (Demirakca *et al.* 2011). In general, cannabidiol has no effect on regular physiological processes, but if some stimulus or other cannabinoid imbalances the endocannabinoid system, then its presence will facilitate its faster recovery to a regular state (Alger & Kim 2011).

The study of marijuana influence on thinking and human behaviour, especially in ecological conditions, is extremely difficult. Usually, only information about the frequency of use and preferable dosage of marijuana is available when researching the influence of long-term use of cannabis on cognitive functions without any data on composition of used dried product, especially the ratio between those two cannabinoids, which seems to be of fundamental importance. The situation is better in experimental projects that study the immediate influence of cannabis on cognitive functions, because scientists can control the content of specific cannabinoids, especially THC. It is believed that cognitive deficits caused by THC use are functionally connected with areas of the highest concentration of CB1 receptors in the brain.

This article will attempt to show the current state of knowledge of marijuana influence on human cognitive functions. To do this, PubMed and Google Scholar records were reviewed using keywords, such as: cannabis, marijuana, cognition, cognitive functions, executive functions within time period: 2000–2017.

## Learning and memory

Scientists study the effects that marijuana exerts on thinking and human behaviour in different moments after it has been used. The estimates of immediate results

are calculated when the person is under direct influence of the substance, which is up to six hours after intoxication. The subject of the include also longer effects of marijuana use that are visible after six hours, as well as long-lasting effects that are visible after four-week abstinence. Researchers most often agree that THC transiently impairs working memory, which is the mind's ability to sustain and manipulate data stored in memory (Heishman *et al.* 1997; Ilan, Smith & Gevins, 2004; Thames *et al.* 2014).

Böcker *et al.* (2010) carried out a study on functioning of working memory among regular marijuana users. The experiment employed a Sternberg procedure, which allows to presume about memory aspects, such as data storing and searching (Sternberg, 1966). The scientists introduced four different THC concentrations, which also included placebo (0% THC). It was a double blind study. Four research sessions were performed, during which, right after the intoxication, the participants were given a task that would engage their working memory. It turned out that while increasing the dose of THC and the number of elements to process, the response time and the number of errors made while completing the memory task grew significantly. Based on gathered results, the authors of the study suggest that there is a linear dependency between the amount of ingested THC and the deterioration of working memory in more complex cognitive tasks among regular users. During another experiment (Curran *et al.* 2002), the authors studied the influence of smaller and higher dosages of THC and placebo on learning and memory among 15 casual marijuana users. Cognitive tests were carried out before intoxication and then several times during within 48 hours after intoxication, which allowed to determine the short- and long-term effects of marijuana use. To evaluate different memory aspects, a number of tests were employed: Buschke Verbal Memory Test that allows to measure the ability to recall and verbal learning (Buschke 1974), perceptive priming as a way to measure the latent memory (Curran & Gorenstein 1993). In order to evaluate the episodic memory, the study also included the task where the participants had to listen to a short fragment of a story, similar to a radio show, which then they had to recall after the presentation and longer hold off. As it turned out, higher dosages of THC had a negative effect on verbal learning, but this effect dwindled 8 hours after intoxication. The similar results were gathered for declarative memory and episodic memory, but the negative effect lasted for a shorter time, which was 6 hours after intoxication. The effect of THC on latent memory was not observed. Lower dosages of THC acted similarly to a placebo over time and they did not influence cognitive functions. However, different results were gathered by Solowij *et al.* (2002), who researched a number of cognitive functions, which include learning and memory among regular users of marijuana after

17 hour abstinence. In order to measure memory and learning, the authors used Rey Auditory Verbal Learning Test, which evaluates deferred recall and recognition. As it turned out, the people who used marijuana for longer periods (about 24 years) scored worse results in learning, sustaining data in memory, reconstructing and attention tests than the ones who were marijuana users for shorter periods of time (around 10 years) and the control group. Conclusions that could be drawn from the aforementioned studies are difficult to generalize for the population of entire marijuana users, because they were carried out among people who used cannabis, but volunteered for drug abuse treatment, which could mean that it is a clinical group and the impairment of cognitive functions may be associated with other symptoms of addiction disorder.

Hart *et al.* (2010) carried out research, in which 24 everyday users of marijuana took part. Before performing the tasks, the participants received joints with different intensities of THC (4 levels, including THC); the research was a double blind study. There have been three research sessions preceded with training, during which the participants performed working and episodic memory tests. Working memory was studied based on an n-back task, which involves storing information and simultaneous monitoring of arising stimuli. Episodic memory task involved a word presentation and its later recognition. After smoking marijuana, regular smokers did not show the deterioration of task completion. According to the authors, those results suggest that people who use marijuana on regular basis do not show the impairment of working and episodic memory after intoxication, which may suggest that they have acquired certain tolerance. On the other hand, this effect is present among casual smokers. Some of the discrepancies in the gathered results may be caused by differences at the level of difficulty of employed tools, because it is increasingly pointed out that there are significant differences for more complex cognitive tasks. Furthermore, scientists share the opinion that under the THC influence, people show not only temporary impairment of working memory, but also consolidation of memories, which generates deficits in episodic memory. Indeed, there are many studies that confirm the impairment of episodic memory in relation to marijuana use (D'souza *et al.* 2008; Dumont *et al.* 2011; Morrison *et al.* 2009; Curran *et al.* 2002; Crane *et al.* 2012). Of course, it does not apply to old memories, because marijuana does not impair the recollection of data, which was already stored (Ranganathan & D'Souza 2006). At the physiological level, memory deterioration caused by marijuana is most likely connected with the processes of long-term potentiation of synapses (LTP), which is considered to be a fundamental mechanism of synaptic plasticity (Abrush & Akirav 2010). THC, being an active compound in marijuana, is an agonist of CB1 receptors, agitation of which could inhibit the release

of glutamate in hippocampus – an organ responsible for establishing long-term potentiation (LTP), which is important for proper memory functioning.

Certain discrepancies are visible when we follow two general articles that were published in 2016 in leading scientific journals about the influence of marijuana on cognitive functions. One of them suggests that THC has a long-term impact on learning, memory and attention (Broyd *et al.* 2016). The other articles' authors' opinion is that the results are most often consistent in relation to a long-term THC effect on coding the information in episodic memory, but this effect is in all likelihood only present for up to 28 days after intoxication (Curran *et al.* 2016). According to the author, it is, however, hard to draw any unequivocal conclusions about a long-term influence of cannabis on working memory, attention or impetuosity, because the research results are diversified (cf. Table 1).

### Executive functions

A lot of data suggest that there are minor deficits in executive functions connected with marijuana use among

regular smokers (Hart *et al.* 2001; Pope *et al.* 2001; Vadhan *et al.* 2007). The research conducted by Hart *et al.* (2001) shows that the immediate effect of THC on more complex brain functions, like cognitive flexibility, arithmetic thinking or reasoning, is infinitesimal. Participants of the research showed only longer time needed to complete tasks, but there were practically no influence on accuracy. Meta-analysis of 11 research projects, conducted by Grant *et al.* (2003) on a group of 623 regular or moderate marijuana users and 409 people with only singular encounters with cannabis or no experience at all, studied the long-term effect of marijuana on a number of cognitive functions, which include reaction time, attention, language skills (vocabulary and verbal fluency), executive functions, learning and short-term memory. The research did not show any long lasting effects of marijuana on its users. Relevant results were only obtained in relation to memory, but the effect was so small that the researchers suggest it should not yield any effect on everyday life of people who use cannabis.

An interesting research was carried out by Metrik *et al.* (2012). The scientists were interested in the influence of expectations of marijuana use and the direct

**Table 1** Exemplary studies on the influence of marijuana on cognitive functions

Area of cognitive functions	Study	Methodology	Results
Memory and learning	Böcker <i>et al.</i> , 2010	Experiment – THC level manipulation	–
	Heishman <i>et al.</i> , 1997	Experiment – THC level manipulation	–
	Ilan <i>et al.</i> , 2004	Experiment – THC level manipulation	–
	Thames <i>et al.</i> , 2014	Correlation	–
	Curran <i>et al.</i> , 2002	Experiment – THC level manipulation	–
	Solowij <i>et al.</i> , 2002	Correlation	–
	Hart <i>et al.</i> , 2010	Experiment – THC level manipulation	0
	D'Souza <i>et al.</i> , 2008	Experiment – THC and placebo	–
	Dumont <i>et al.</i> , 2011	Experiment – THC level manipulation	–
	Morrison <i>et al.</i> , 2009;	Experiment – THC and placebo	–
	Curran <i>et al.</i> , 2002	Experiment – THC level manipulation	–
	Crane <i>et al.</i> , 2012	Correlation	–
	Grant <i>et al.</i> , 2003	Meta-analysis of correlation studies	–
	Executive functions	Hart <i>et al.</i> , 2001	Experiment – THC level manipulation
Thames <i>et al.</i> , 2014		Correlation	–
Solowij <i>et al.</i> , 2002		Correlation	–
Pope <i>et al.</i> , 2001		Correlation	0
Vadhan <i>et al.</i> , 2007		Experiment – THC level manipulation	0
Grant <i>et al.</i> , 2003		Correlation	0
Metrik <i>et al.</i> , 2012		Experiment – THC and placebo	–
Ramaekers <i>et al.</i> , 2009		Experiment – THC and placebo	0
D'Souza <i>et al.</i> , 2008		Experiment – THC and placebo	–
Grant <i>et al.</i> , 2003		Meta-analysis of correlation studies	0
Intelligence	Meier <i>et al.</i> , 2012	Longitudinal studies, Correlation	–
	Mokrysz <i>et al.</i> , 2016	Longitudinal studies, Correlation	0
	Jackson <i>et al.</i> , 2016	Longitudinal studies, Correlation	0

–: negative influence; 0: no influence.

pharmacological effects of its use on impulsivity and decision-making among regular users of marijuana. The design for this research was complex, there were four experimental conditions: participants took different substances – placebo or marijuana and they were getting different statements than the experimenters, i.e. the statement whether it was marijuana or a placebo. It turned out that active THC, regardless of expectations, were impairing inhibition function. Interestingly enough, the active substance and expectations were independently raising subjective sense of intoxication. The participants conviction that they were using marijuana regardless of whether the substance was in fact active or not, reduced the level of impulsive decisions and they were rising the level of perceived risk, which was consistent with the compensation effect. The authors of this experiment pointed out to a very important issue that should be taken into consideration in research about the influence of marijuana on human behaviour, which is the role of the expectations of the participants in regard to the substance, because it is often a stimulus to use a compensation strategy in the process of taking a decision, e.g. by lowering the impulsivity and the tendency to take risk. It is suggested that THC influences inhibition and impulsivity not only among regular, but also casual smokers (Ramaekers *et al.* 2009).

## Intelligence

The attempts to grasp the cause and effect relationship between using marijuana and impairment of cognitive functioning were made. Three vast research projects were carried out. They were longitudinal studies where scientists had access to data about the levels of intelligence before the period, when the participants started to use cannabis. Later, other intelligence tests were applied, based on full Wechsler Intelligence Scale, as well as specific subtests in order to compare the results, monitoring the amount of marijuana use at the same time.

The first project was completed by Meiera (2012) research team. It was held in New Zealand on a group of 1000 people. The results suggest that starting to use marijuana in the adolescent period and continuing it later on is connected with the decline of intelligence quotient in adulthood. However, two other longitudinal studies carried out on larger research samples in the USA and Great Britain did not confirm the results gathered in the previous project (Mokrysz *et al.* 2012; Jackson *et al.* 2016). Based on the gathered results, the authors affirmed that the use of marijuana was not connected with the drop in the intelligence level and poorer school results, especially when other important factors, like nicotine and alcohol use, were taken into the consideration. The limitation of those studies is reflected by the fact that shorter period of marijuana use was accounted for, and the control study was carried out between the users at the age of 17

and 20, and the declared doses of used marijuana were smaller in comparison to those from the previous study. The biggest limitation of all the aforementioned research projects is the lack of impartial measure of the amount of used marijuana and the potential influence of other psychoactive substances. Self-descriptive measures of used marijuana amounts, most commonly used in this area of research, are burdened with high error margin, hence they are worth being replaced with testing of hair samples, the great advantage of which is that they are reliable; unfortunately, it is an expensive method.

A lot of research on the influence of marijuana on cognitive functioning gives incompatible results, so their interpretation proves to be very difficult and it is necessary to look for moderating variables. Most likely, it derives from the use of different methodology, including variety of tasks, strategies of choosing the participants, lack of control group, administering different dosages of THC or small test groups. Furthermore, it is hard to exclude the influence of other psychoactive substances, especially alcohol and nicotine, to determine the entry level of cognitive functions (from the time before using marijuana) and other relevant factors (mental disorders, diseases, traumas).

## Summary

Understanding of the influence of marijuana on thinking and human behaviour is very important not only for people using it for medical purposes, but also for recreational users. Studies agreeably show the negative immediate effect of THC on learning and memory. The exacerbation of cognitive deficits shows the dependency primarily on the amount of marijuana usage and the age when the intoxication starts (Solowij & Battisti 2008). In relation to the treatment of disorders related with marijuana use, working and episodic memory deficits may have a negative effect on cognitive behavioural therapy process and its outcome. If it comes to long-term effects of marijuana use, the results are so diversified that it is hard to draw any unequivocal conclusions. Currently, we observe an increased interest in the distinct impact of cannabis on respective cognitive functions, depending on the sex. It should be noted here that reviewing the foregoing research shows that around 75% of people that were tested in this area are men, which is considered to be a reflection of the general populace pattern. The fundament of different effects of marijuana on cognitive functions among men and women may be the differences in the functioning of endocrine system and the maturation of respective brain structures, especially prefrontal cortex, which for women reaches maturity faster than for men (Lenroot & Giedd 2010). Furthermore, it is worth looking at this topic from a different point of view and looking into potential benefits connected with marijuana use, like the increase in divergent thinking connected

with creativity after the intoxication (Schafer *et al.* 2012). Marijuana slowly joins the group of legal psychoactive substances like alcohol and nicotine, which paves the way for further research in this area on a much broader scale than before.

## Conclusions

1. The influence of marijuana on cognitive functions depends on the ratio between basic cannabinoids – THC and CBD.
2. THC briefly impairs working memory, which is the mind's ability to retain and manipulate data in memory.

3. THC has a long-term negative effect on coding the information in episodic memory, but it is reversible.
4. Studies results concerning marijuana influence on executive functions are dissonant and do not allow to draw any unequivocal conclusions.
5. The results of recent studies suggest that there is no connection between marijuana use and the intelligence level.

## Acknowledgements

Warmest thanks to my promotor, Dr. hab. Aneta Brzezicka, the supervisor of my academic work, for her scientific and editorial suport. ■

## Wprowadzenie

Marihuana jest jedną z najpopularniejszych na świecie, a tym samym najczęściej zażywanych substancji psychoaktywnych (Degenhardt i wsp. 2008). Aktualna liczba użytkowników konopi indyjskich wynosi około 182 milionów (UNODC 2015) i prawdopodobnie wzrośnie z uwagi na postępującą legalizację marihuany oraz coraz szersze jej medyczne zastosowanie. W związku z tym szczególnie istotne wydaje się poznanie wpływu tej rośliny na mózg i zachowanie człowieka. W konopiach indyjskich występuje ponad 100 różnych związków aktywnych – kannabinoidów, z których najlepiej znane to tetrahydrokannabinol ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, THC) oraz kannabidiol (*cannabidiol*, CBD) (Gaoni i Mechoulam 1964; Mechoulam i wsp. 2002). THC upośledza proces uczenia się, zwiększa lęk oraz wywołuje efekty zbliżone do psychozy (D'Souza i wsp. 2004), natomiast CBD wspiera proces uczenia się (Das i wsp. 2013), działa antypsychotycznie (Leweke i wsp. 2012) i przeciwłękowo (Bergamaschi i wsp. 2011). Co więcej, CBD może niwelować negatywne działanie THC (Englund i wsp. 2013), stąd wpływ marihuany jest w dużym stopniu zależny od wzajemnej proporcji tych dwóch związków. Nasz organizm również sam produkuje substancje o podobnym działaniu, zwane endokannabinoidami (Devane i wsp. 1992). Na poziomie fizjologicznym za działanie kannabinoidów odpowiedzialne są przede wszystkim receptory CB1 i CB2 tworzące układ endokannabinoidowy (Axelrod i Felder 1998; Abood i Martin 1996). Największe zagęszczenie receptorów CB1 w mózgu występuje w układzie limbicznym, hipokampie, korze mózgowej, mózdzku, ciele migdałowatym i zwojach podstawy mózgu (Herkenham i wsp. 1990). Receptory CB2 znajdują się przede wszystkim na powierzchni komórek układu immunologicznego (Abood i Martin

1996). THC jest agonistą receptorów CB1 (działa na nie pobudzająco) i prowadzi do zahamowania uwalniania neuroprzekaźników oraz zmniejszenia pobudliwości neuronów presynaptycznych (Russo i Guy 2006). Aktywacja receptorów CB1 odpowiada za powszechnie znane efekty działania marihuany oraz jej wpływ na poznanie, nastrój czy lęk. Mechanizmy, za pośrednictwem których działa CBD nie są dokładnie znane, natomiast wiemy, że jest ich kilka. Kannabidiol bardzo słabo wiąże się z receptorami kannabinoidowymi, jednak jest w stanie przeciwdziałać efektom THC, nawet jeśli występuje w bardzo małych stężeniach. CBD, zatrzymując rozkład endogenego kannabinoidu o nazwie anandamid, potęguje i wydłuża jego działanie (Ligresti i wsp. 2006), co w efekcie zapobiega oddziaływaniu THC na receptory CB1. Kannabidiol jest także agonistą receptorów serotoninowych (Russo i wsp. 2005), co może tłumaczyć niektóre antypsychotyczne i przeciwłękowe efekty jego działania (Campos i Guimarães 2008). Wpływając na wewnątrzkomórkową zawartość wapnia, CBD najprawdopodobniej chroni neurony przed potencjalnie neurotoksycznym działaniem THC (Demirakca i wsp. 2011). Generalnie kannabidiol pozostaje bez wpływu na normalne procesy fizjologiczne, jednak kiedy jakiś bodziec lub inny kannabinoid zachwieje równowagę systemu endokannabinoidowego wówczas jego obecność przyczynia się do szybszego jej przywrócenia (Alger i Kim 2011).

Badanie efektów działania marihuany na myślenie i zachowanie człowieka, szczególnie w warunkach ekologicznych, jest bardzo trudne. Zazwyczaj badając długotrwały wpływ konopi indyjskich na funkcje poznawcze mamy jedynie informację o częstotliwości zażywania oraz preferowanej dawce marihuany, bez żadnej wiedzy o składzie suszu, a szczególnie wzajemnej proporcji tych dwóch kannabinoidów, która, jak się wydaje,

ma podstawowe znaczenie. Lepiej wygląda sytuacja w przypadku projektów eksperymentalnych badających natychmiastowy wpływ konopi indyjskich na funkcje poznawcze, ponieważ naukowcy mają wówczas kontrolę nad zawartością poszczególnych kannabinoidów, szczególnie THC. Uważa się, że deficyty poznawcze spowodowane zażywaniem THC są funkcjonalnie powiązane z obszarami największego zagęszczenia receptorów CBI w mózgu.

W artykule tym chcę przedstawić aktualny stan wiedzy nad wpływem marihuany na funkcje poznawcze u ludzi. W tym celu dokonałam przeglądu literatury dostępnej w bazach PubMed i Google Scholar, wpisując słowa klucze: *cannabis*, *marijuana*, *cognition*, *cognitive functions*, *executive functions* i deskryptory czasowe: 2000–2017.

### Uczenie się i pamięć

Naukowcy badają działanie marihuany na myślenie i zachowanie człowieka w różnych momentach od jej zażycia. Oszacowania natychmiastowych skutków dokonują w momencie, kiedy osoba jest pod bezpośrednim wpływem substancji, tj. do około 6 godzin po intoksykacji. Przedmiotem badania jest także dłużej utrzymujące się oddziaływanie po okresie 6 godzin, a także długotrwałe skutki zażywania, po około 4-tygodniowej abstynencji. Badacze są najbardziej zgodni co do tego, że THC krótkotrwałe upośledza pamięć roboczą, czyli zdolność umysłu do utrzymywania i manipulowania informacjami w pamięci (Heishman i wsp. 1997; Ilan, Smith i Gevins 2004; Thames i wsp. 2014).

Böcker i wsp. (2010) przeprowadzili badanie dotyczące funkcjonowania pamięci roboczej w grupie regularnych użytkowników marihuany. W eksperymencie wykorzystano procedurę Sternberga, która pozwala wnioskować o takich aspektach pamięci, jak czas przechowywania informacji i przeszukiwanie (Sternberg 1966). Naukowcy wprowadzili cztery różne poziomy stężenia THC, w tym warunek placebo (0% THC). Była to podwójnie ślepa próba. Odbyły się cztery sesje badawcze, podczas których uczestnicy wykonywali zadanie angażujące pamięć roboczą zaraz po intoksykacji. Okazało się, że wraz ze zwiększaniem dawki THC i liczby elementów do przetworzenia istotnie zwiększał się czas reakcji i liczba błędów w zadaniu pamięciowym. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy badania sugerują liniową zależność między ilością przyjmowanego THC i pogorszeniem pamięci roboczej w przypadku bardziej obciążających zadań poznawczych u regularnych użytkowników. W innym eksperymencie (Curran i wsp. 2002) naukowcy badali wpływ mniejszych i większych dawek THC oraz placebo na uczenie się i pamięć w grupie 15 okazjonalnych palaczy marihuany. Testy poznawcze były wykonane przed intoksykacją oraz kilkakrotnie w okresie do 48 godzin po zażyciu, co pozwoliło ocenić

krótkotrwałe i długotrwałe efekty zażywania marihuany. Celem oceny różnych aspektów pamięci wykorzystano różne testy: *Słowny Test Pamięci* Buschkego pozwalający ocenić zdolność przypominania oraz werbalne uczenie się (Buschke 1974), torowanie percepcyjne jako pomiar pamięci utajonej (Curran i Gorenstein 1993). By ocenić pamięć epizodyczną włączono również zadanie polegające na wysłuchaniu przez uczestników krótkiego fragmentu opowieści, podobnego do audycji radiowej, którą musieli sobie przypomnieć po prezentacji oraz dłuższym odroczeniu. Okazało się, że duże dawki THC miały negatywny wpływ na werbalne uczenie się, jednak efekt ten zanikał 8 godzin po intoksykacji. Podobnie było w przypadku pamięci jawnej oraz pamięci epizodycznej, z tym że negatywne działanie wygasło wcześniej, bo już 6 godzin po zażyciu. Nie zaobserwowano wpływu THC na pamięć utajoną. Mniejsze dawki THC zachowywały się w sposób zbliżony do placebo na skali czasu i nie wpływały na badane funkcje poznawcze. Jednak odmienne wyniki uzyskali Solowij i wsp. (2002), badając różne funkcje poznawcze, w tym uczenie się i pamięć, w grupie regularnych użytkowników marihuany po 17-godzinnej abstynencji. Do pomiaru pamięci i uczenia się wykorzystano *Test Ucznienia się Słowno-Słuchowego* Reya, który ocenia odroczone przypominanie oraz rozpoznawanie. Okazało się, że osoby długotrwałe zażywające marihuanę (około 24 lata) uzyskały gorsze wyniki w testach uczenia się, utrzymywania informacji w pamięci i odtwarzania oraz uwagi niż osoby będące użytkownikami marihuany przez krótszy czas (około 10 lat) i grupa kontrolna. Wnioski płynące z przywołanych badań są o tyle trudne do generalizacji na populację użytkowników marihuany, że były one przeprowadzone w grupie osób zażywających konopie indyjskie, które zgłosiły się na leczenie uzależnień, co pozwala podejrzewać, że jest to grupa kliniczna i upośledzenie funkcjonowania poznawczego może wiązać się z innymi objawami zespołu uzależnienia.

Hart i wsp. (2010) przeprowadzili badanie, w którym udział wzięły 24 osoby dorosłe codziennie zażywające marihuanę. Przed rozpoczęciem zadań uczestnicy otrzymywali skręty z różną zawartością THC (4 poziomy, w tym placebo), badanie przeprowadzone w schemacie z podwójnie ślepą próbą. Odbyły się trzy sesje badań poprzedzone treningiem, podczas których badani wykonywali testy pamięci roboczej i epizodycznej. Pamięć roboczą badano opierając się na procedurze *n-wstecz*, która wymaga przechowywania informacji i jednoczesnego monitorowania pojawiających się bodźców. Zadanie na pamięć epizodyczną polegało na prezentacji słów i ich odroczonego rozpoznawaniu. Po paleniu marihuany u stałych palaczy nie wystąpiło pogorszenie wykonania zadań. Zdaniem autorów, wyniki te sugerują, że u osób regularnie zażywających marihuanę podczas intoksykacji nie obserwuje się upośledzenia pamięci roboczej i epizodycznej, co może wiązać

się z rozwinięciem u nich zespołu tolerancji. Efekt ten występuje natomiast w grupie okazjonalnych palaczy. Za pewne rozbieżności w uzyskanych wynikach mogą odpowiadać różnice w poziomie trudności stosowanych narzędzi, ponieważ coraz częściej zwraca się uwagę na występowanie istotnych różnic w przypadku bardziej obciążających zadań poznawczych. Co więcej, naukowcy są zdania, że pod wpływem THC u ludzi występuje nie tylko przejściowe upośledzenie pamięci roboczej, ale także konsolidacji wspomnień, generując deficyty w obrębie pamięci epizodycznej. Rzeczywiście wiele badań potwierdza pogorszenie pamięci epizodycznej w związku z zażywaniem marihuany (D'Souza i wsp. 2008; Dumont i wsp. 2011; Morrison i wsp. 2009; Curran i wsp. 2002; Crane i wsp. 2012). Oczywiście, nie dotyczy to starych wspomnień, ponieważ marihuana nie upośledza odtwarzania informacji, które już zostały zakodowane (Ranganathan i D'Souza 2006). Na poziomie fizjologicznym, pogorszenie pamięci powodowane przez marihuanę najprawdopodobniej jest związane z procesami długotrwałego pobudzenia synaptycznego (LTP), uważanego za podstawowy mechanizm plastyczności

synaptycznej (Abush i Akirav 2010). THC, związek aktywny w marihuanie, stanowi agonistę receptorów CB1, których pobudzenie może tłumić uwalnianie glutaminianu w hipokampie, odpowiedzialnego za ustanawianie długotrwałego pobudzenia synaptycznego (*long term potentiation, LTP*), istotnego dla prawidłowego funkcjonowania pamięci.

Nawiązując do dwóch przeglądowych artykułów dotyczących wpływu marihuany na funkcje poznawcze, które ukazały się w 2016 roku w wiodących czasopismach naukowych, napotyka się pewne rozbieżności. Jeden z nich wskazuje, że THC wpływa długotrwanie na uczenie się i pamięć oraz uwagę (Broyd i wsp. 2016). Autorzy kolejnego artykułu uważają, że wyniki są najbardziej spójne w odniesieniu do długotrwałego wpływu THC na kodowanie informacji w pamięci epizodycznej, jednak najprawdopodobniej efekt ten utrzymuje się do 28 dni po intoksykacji (Curran i wsp. 2016). Ich zdaniem trudno wyciągnąć natomiast jednoznaczne wnioski dotyczące długotrwałego wpływu konopi indyjskich na pamięć roboczą, uwagę czy impulsywność, ponieważ wyniki badań są zróżnicowane (por. Tabela 1).

**Tabela 1** Przykłady badań dotyczących wpływu marihuany na funkcje poznawcze

Obszar funkcjonowania poznawczego	Badanie	Metodologia	Uzyskane efekty
<b>Pamięć i uczenie się</b>	Böcker i wsp., 2010	Eksperyment – manipulacja poziomem THC	–
	Heishman i wsp., 1997	Eksperyment – manipulacja poziomem THC	–
	Ilan i wsp., 2004	Eksperyment – manipulacja poziomem THC	–
	Thames i wsp., 2014	Korelacja	–
	Curran i wsp., 2002	Eksperyment – manipulacja poziomem THC	–
	Solowij i wsp., 2002	Korelacja	–
	Hart i wsp., 2010	Eksperyment – manipulacja poziomem THC	0
	D'Souza i wsp., 2008	Eksperyment – THC i placebo	–
	Dumont i wsp., 2011	Eksperyment – manipulacja poziomem THC	–
	Morrison i wsp., 2009;	Eksperyment – THC i placebo	–
	Curran i wsp., 2002	Eksperyment – manipulacja poziomem THC	–
	Crane i wsp., 2012	Korelacja	–
	Grant i wsp., 2003	Metaanaliza badań korelacyjnych	–
<b>Funkcje wykonawcze</b>	Hart i wsp., 2001	Eksperyment – manipulacja poziomem THC	0
	Thames i wsp., 2014	Korelacja	–
	Solowij i wsp., 2002	Korelacja	–
	Pope i wsp., 2001	Korelacja	0
	Vadhan i wsp., 2007	Eksperyment – manipulacja poziomem THC	0
	Grant i wsp., 2003	Korelacja	0
	Metrik i wsp., 2012	Eksperyment – THC i placebo	–
	Ramaekers i wsp., 2009	Eksperyment – THC i placebo	0
	D'Souza i wsp., 2008	Eksperyment – THC i placebo	–
	Grant i wsp., 2003	Metaanaliza badań korelacyjnych	0
<b>Inteligencja</b>	Meier i wsp., 2012	Badania podłużne, korelacja	–
	Mokrysz i wsp., 2016	Badania podłużne, korelacja	0
	Jackson i wsp., 2016	Badania podłużne, korelacja	0

–: negatywny wpływ; 0: brak wpływu



## Funkcje wykonawcze

Wiele danych sugeruje niewielkie deficyty w funkcjach wykonawczych związane z zażywaniem marihuany u regularnych palaczy (Hart i wsp. 2001; Pope i wsp. 2001; Vadhan i wsp. 2007). Badanie przeprowadzone przez Harta i wsp. (2001) pokazało, że natychmiastowe działanie THC na bardziej złożone funkcje umysłu, takie jak elastyczność poznawcza, myślenie arytmetyczne czy wnioskowanie, jest znikome. U osób badanych podczas wykonywania zadań zwiększył się jedynie czas wykonania, bez praktycznie żadnego wpływu na jego dokładność.

Metaanaliza jedenastu badań przeprowadzona przez Granta i wsp. (2003) na grupie 623 regularnych lub umiarkowanych użytkowników marihuany oraz 409 osób mających pojedyncze doświadczenia z konopiami lub ich niezajmujących dotyczyła długotrwałego wpływu marihuany na wiele funkcji poznawczych obejmujących czas reakcji, uwagę, zdolności językowe (zasób słownictwa, fluencję słowną), funkcje wykonawcze, uczenie się i pamięć krótkotrwałą. Nie wykazano długotrwałych efektów zażywania marihuany u jej użytkowników. Istotne wyniki uzyskano tylko w przypadku pamięci, jednak efekt był na tyle mały, że badacze sugerują, iż powinien on pozostawać bez wpływu na codzienne życie osób zażywających konopie indyjskie.

Ciekawe badanie przeprowadziła Metrik i wsp. (2012). Naukowców interesował wpływ oczekiwań związanych z zażywaniem marihuany oraz bezpośrednie efekty farmakologiczne jej działania na impulsywność i podejmowanie decyzji w grupie regularnych użytkowników. Projekt badania był złożony, występowały cztery warunki eksperymentalne: osoby badane otrzymywały różne substancje – placebo lub marihuanę oraz dostawały odmienne komunikaty od eksperymentatorów: komunikat, że jest to marihuana lub tylko placebo. Okazało się, że aktywne THC, niezależnie od oczekiwań upośledzało funkcję hamowania. Co ciekawe, aktywna substancja i oczekiwania niezależnie podnosiły subiektywne poczucie intoksykacji. Oczekiwania osób badanych, że zażywają marihuanę, niezależnie od tego czy otrzymana substancja rzeczywiście nią była, redukowały poziom impulsywnych decyzji i zwiększały stopień postrzeganego ryzyka, co jest zgodne z efektem kompensacji. Autorzy eksperymentu zwrócili uwagę na bardzo istotną kwestię, która powinna być uwzględniona w badaniach dotyczących wpływu marihuany na zachowanie człowieka, jaką jest rola samych oczekiwań osób badanych w stosunku do zażywanej substancji, ponieważ często staje się to bodźcem do stosowania strategii kompensacyjnych przy podejmowaniu decyzji, na przykład poprzez zmniejszenie impulsywności i tendencji do podejmowania ryzyka. Sugeruje się, że THC wpływa na hamowanie i impulsywność nie tylko u regularnych palaczy, ale także okazjonalnych (Ramaekers i wsp. 2009).

## Inteligencja

Podjęto próby uchwycenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zażywaniem marihuany a pogorszeniem funkcjonowania poznawczego. Przeprowadzono trzy ogromne projekty badawcze – były to badania podłużne, w których naukowcy dysponowali danymi dotyczącymi wyjściowego poziomu inteligencji przed okresem rozpoczęcia zażywania konopi indyjskich. W późniejszym czasie wykonywano kolejne badania inteligencji, przy użyciu pełnej skali inteligencji Wechslera lub określonych podtestów, w celu porównania wyników, prowadząc jednocześnie kontrolę ilości zażywanej marihuany.

Pierwszy projekt był autorstwa zespołu badawczego Meiera (2012) i miał miejsce w Nowej Zelandii na grupie liczącej ponad 1000 osób. Uzyskane wyniki sugerują, że rozpoczęcie zażywania marihuany w okresie adolescencji i kontynuowanie go w późniejszym wieku jest związane ze spadkiem ilorazu inteligencji w dorosłości. Jednak dwa kolejne badania podłużne przeprowadzone na większych próbach w USA i Wielkiej Brytanii nie potwierdziły wyników uzyskanych w poprzednim projekcie (Mokrysz i wsp. 2016; Jackson i wsp. 2016). Autorzy na podstawie uzyskanych danych stwierdzili, że zażywanie marihuany nie wiązało się z obniżeniem poziomu inteligencji i słabszymi osiągnięciami szkolnymi, szczególnie kiedy wzięto pod uwagę inne istotne czynniki, jak zażywanie nikotyny i alkoholu. Ograniczenie tych badań stanowi to, że uwzględniono w nich krótszy okres zażywania marihuany, a badanie kontrolne odbywało się na przestrzeni 17.-20. roku życia użytkowników oraz deklarowane dawki zażywanej marihuany były mniejsze w stosunku do tych z poprzedniego badania. Największym ograniczeniem wszystkich przywołanych projektów badawczych jest natomiast brak obiektywnej miary ilości zażywanej marihuany oraz potencjalny wpływ innych substancji psychoaktywnych. Najczęściej stosowane w tym obszarze badawczym miary samoopisowe ilości zażywanej marihuany obarczone są dużym ryzykiem błędu, stąd warto zastąpić je badaniami próbek włosów, których dużą zaletą jest rzetelność, niestety jest to metoda kosztowna.

Wiele badań dotyczących wpływu marihuany na funkcjonowanie poznawcze daje rozbieżne wyniki, stąd bardzo trudna jest ich interpretacja i konieczne jest poszukiwanie zmiennych moderujących. Bierze się to najprawdopodobniej ze stosowania różnej metodologii, włączając w to różnorodność zadań, strategii doboru osób badanych, brak grupy kontrolnej, podawanie różnych dawek THC czy małe próby. Ponadto trudno jest wykluczyć wpływ innych substancji psychoaktywnych, szczególnie alkoholu i nikotyny, określić wyjściowy poziom funkcji poznawczych (przed rozpoczęciem zażywania) oraz innych czynników istotnych (zaburzenia psychiczne, choroby, urazy).

## Podsumowanie

Zrozumienie wpływu marihuany na myślenie i zachowanie człowieka jest bardzo ważne nie tylko dla osób stosujących ją w celach medycznych, ale również użytkowników rekreacyjnych. Badania zgodnie pokazują negatywny natychmiastowy wpływ THC na uczenie się i pamięć. Nasilenie deficytów poznawczych wykazuje zależność przede wszystkim od ilości zażywanej marihuany oraz wieku rozpoczęcia intoksykacji (Solowij i Battisti 2008). W odniesieniu do leczenia zaburzeń związanych z zażywaniem marihuany deficyty pamięci roboczej i epizodycznej mogą wpływać negatywnie na proces terapii poznawczo-behawioralnej oraz jej efekty. Jeśli chodzi o długotrwałe skutki zażywania marihuany to wyniki badań są tak zróżnicowane, że trudno wyciągnąć jednoznaczne wnioski. Obecnie rośnie zainteresowanie zagadnieniem odmiennego wpływu konopi indyjskich na poszczególne funkcje poznawcze w zależności od płci. Należy przy tym zaznaczyć, że z przeglądu dotychczasowych badań wynika, że około 75% osób badanych w tym obszarze stanowią mężczyźni, co uznaje się za odzwierciedlenie wzorca populacji ogólnej. U podłoża odmiennego wpływu marihuany na funkcje poznawcze u kobiet i mężczyzn mogą leżeć różnice w funkcjonowaniu układu endokrynologicznego oraz w dojrzewaniu poszczególnych struktur mózgu, szczególnie kory przedczołowej, która dojrzewa wcześniej u dziewcząt (Lenroot i Giedd 2010). Ponadto, warto spojrzeć na poruszaną tematykę także z innego punktu widzenia i przyjrzeć się potencjalnym korzyściami związanym z zażywaniem marihuany, jak

choćby zwiększenie myślenia dywergencyjnego powiązanego z kreatywnością po intoksykacji (Schafer i wsp. 2012). Marihuana powoli dołącza do grona legalnych środków psychoaktywnych, takich jak alkohol i nikotyna, co otwiera drogę do dalszych badań w tym obszarze, na znacznie szerszą niż do tej pory skalę.

## Wnioski

1. Wpływ marihuany na funkcje poznawcze zależy od wzajemnej proporcji podstawowych kannabinoidów – THC i CBD.
2. THC krótkotrwale upośledza pamięć roboczą, czyli zdolność umysłu do utrzymywania i manipulowania informacjami w pamięci.
3. THC ma długotrwały negatywny wpływ na kodowanie informacji w pamięci epizodycznej, jednak jest on odwracalny.
4. Wyniki badań dotyczących wpływu marihuany na funkcje wykonawcze są rozbieżne i nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.
5. Wyniki najnowszych badań sugerują brak związku pomiędzy zażywaniem marihuany a poziomem inteligencji.

## Podziękowania

Serdeczne podziękowania dla mojej promotorki Pani dr hab. Anety Brzezickiej, opiekunki mojej pracy naukowej za udzielone wsparcie merytoryczne i edytorskie. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

The author composed this article by herself, according with own conception. Research supervisor provided substantive and editorial support. / Autor przygotował cały artykuł samodzielnie, zgodnie ze swoją koncepcją. Opiekun naukowy udzielił wsparcia merytorycznego i edytorskiego.

## Piśmiennictwo / References

1. Aboud M, Martin B. Molecular neurobiology of the cannabinoid receptor, *International Review of Neurobiology* 1996; 39: 197–221.
2. Abush H, Akirav I. Cannabinoids modulate hippocampal memory and plasticity. *Hippocampus* 2010; 20: 1126–1138.
3. Alger B, Kim J. Supply and demand for endocannabinoids. *Trends in Neurosciences* 2011; 34(6): 304–315.
4. Axelrod J, Felder C. Cannabinoid receptors and their endogenous agonist, anandamide. *Neurochemical Research* 1998; 23(5): 575–581.
5. Bergamaschi M, Queiroz R, Chagas M, de Oliveira D, De Martinis B, Kapczinski F *et al.* Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 1219–1226.
6. Broyd S, van Hell H, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition – A Systematic Review. *Biological Psychiatry* 2016; 79(7): 557–567.
7. Böcker K, Hunault C, Gerritsen J, Kruidenier M, Mensinga T, Kenemans J. Cannabinoid modulations of resting state EEG theta power and working memory are correlated in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2010; 22: 1906–1916.
8. Buschke H. Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning Verbal Behavior* 1973; 12: 543–547.

9. Campos A, Guimarães F. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology* 2008; 199(2): 223–230.
10. Crane N, Schuster M, Fusar-Poli P, Gonzalez R. Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychology Review* 2012; 23: 117–137.
11. Curran H, Gorenstein C. Differential effects of lorazepam and oxazepam on priming. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 37–42.
12. Curran V, Brignell C, Fletcher S, Middleton P, Henry J. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology* 2002; 164: 61–70.
13. Curran V, Freeman T, Mokrysz C, Lewis D, Morgan C, Parsons L. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 2016; 17(5): 293–306.
14. Das R, Kamboj S, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E *et al.* Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology* 2013; 226: 781–792.
15. Devane W, Hanus L, Breuer A, Pertwee R, Stevenson L, Griffin G *et al.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946–1949.
16. Degenhardt L, Chiu W, Sampson N, Kessler R, Anthony J, Angermeyer M. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med* 2008; 5: 141.
17. Demirakca T, Sartorius A, Ende G, Meyer N, Welzel H, Skopp G *et al.* Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. *Drug and Alcohol Dependence* 2011; 114(2–3): 242–245.
18. Dumont G, van Hasselt J, de Kam M, van Gerven J, Touw D, Buitelaar J *et al.* Acute psychomotor, memory and subjective effects of MDMA and THC co-administration over time in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology* 2011; 25(4): 478–489.
19. D'Souza D, Perry E, McDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu T *et al.* The psychotomimetic effects of intravenous  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1558–1572.
20. D'Souza D, Braley G, Blaise R, Vendetti M, Oliver S, Pittman B *et al.* Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology* 2008; 198(4): 587–603.
21. Englund A, Morrison P, Nottage, Hague D, Kane F, Bonaccorso S *et al.* Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of Psychopharmacology* 2013; 27: 19–27.
22. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society* 1964; 86: 1646–1647.
23. Grant I, Gonzalez R, Carey C, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *Journal of Int. Neuropsychol.* 2003; 9: 679–689.
24. Hart C, van Gorp W, Haney M, Foltin R, Fischman M. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5): 757–765.
25. Hart C, Ilan A, Gevins A, Gunderson E, Role K, Colley J *et al.* Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2010; 96: 333–341.
26. Heishman S, Arasteh K, Stitzer M. Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1997; 58(1): 93–101.
27. Herkenham M, Lynn A, Little M, Johnson M, Melvin L, de Costa B *et al.* Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990; 87(5): 1932–1936.
28. Ilan A, Smith M, Gevins A. Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology* 2004; 176: 214–222.
29. Jackson N, Isen J, Khoddam R, Irons D, Tumbled C, Iacono W *et al.* Impact of adolescent marijuana use on intelligence: results from two longitudinal twin studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016; 113: 500–508.
30. Lenroot R, Giedd J. Sex differences in the adolescent brain. *Brain and Cognition* 2010; 72: 46–55.
31. Ligresti A, Cascio M, Pryce K, Kulasegram S, Beletskaya I, De Petrocellis L *et al.* New potent and selective inhibitors of anandamide reuptake with antispasmodic activity in a mouse model of multiple sclerosis. *British Journal of Pharmacology* 2006; 147(1): 83–91.
32. Leweke F, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth C, Hoyer C *et al.* Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2012; 2: 94.
33. Mechoulam R, Parker L i Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 42: 11–19.
34. Meier M, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe R *et al.* Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109(40): 2657–2664.
35. Metrik J, Kahler C, Reynolds B, Mc Geary J, Monti P, Haney M *et al.* Balanced placebo design with marijuana: Pharmacological and expectancy effects on impulsivity and risk taking. *Psychopharmacology* 2012; 223: 489–499.
36. Mokrysz C, Landy R, Gage S, Munafò M, Roiser J, Curran H. Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *Journal of Psychopharmacology* 2016; 30: 159–168.
37. Morrison P, Zois V, McKeown D *et al.* The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychological Medicine* 2009; 39(10): 1607–1616.
38. Pope H, Gruber A, Hudson J, Huestis M, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58: 909–915.
39. Ramaekers J, Kauert G, Theunissen E, Toennes S, Moeller M. Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *Journal of Psychopharmacology* 2009; 23(3): 266–277.
40. Ranganathan M, D'Souza D. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology* 2006; 188: 425–444.
41. Russo E, Burnett A, Hall B, Parker K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochemical Research* 2005; 30(8): 1037–1043.
42. Russo E, Guy G. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical Hypotheses* 2006; 66(2): 234–246.

43. Schafer G, Feilding A, Morgan C, Agathangelou M, Freeman T, Curran H. Investigating the interaction between schizotypy, divergent thinking and cannabis use. *Consciousness and Cognition* 2012; 21: 292–298.
44. Solowij N, Stephens R, Roffman R, Babor T, Kadden R, Miller M *et al.* Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *Journal of the American Medical Association* 2002; 287: 1123–1131.
45. Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Current Drug Abuse Reviews* 2008; 1: 81–98.
46. Sternberg S. High-speed scanning in human memory. *Science* 1966; 153: 652–654.
47. Thames A, Arbid N, Sayegh P. Cannabis use and neurocognitive functioning in a non-clinical sample of users. *Addictive Behaviors* 2014; 39: 994–999.
48. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report. UNODC 2015.
49. Vadhan N, Hart C, Van Gorp W, Gunderson E, Haney M, Fol-tin R. Acute effects of smoked marijuana on decision making, as assessed by a modified gambling task, in experienced marijuana users. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2007; 29: 357–364.