

Hva slags effekt har cannabis på kognisjon og emosjoner hos personer med schizofreni, undersøkt ved fMRI?

En litteraturstudie



Prosjektoppgave våren 2020

Det medisinske fakultetet, UiO

Av:

Sarah Maria Ali

Veileder:

Universitetslektor Ajmal Hussain, spesialist i psykiatri

Sammendrag

Bakgrunn: En betydelig andel av personer med schizofreni tyr til bruk av ulike rusmidler. Blant disse er cannabis en av de hyppigste i bruk hos denne sykdomsgruppen. Cannabis har lenge vært et omstridt rusmiddel og dets effekt hos syke personer, da spesielt psykisk syke, har vært et aktuelt diskusjonstemaet hva gjelder effekt på symptomer og forløp av sykdommen. Dette er et interessant forskningsfelt og ulike diagnostiske verktøy, spesielt funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI), er tatt i bruk for å adressere mulige effekter av dette stoffet på hjernen hos psykisk rammede individer. I denne litteraturstudien har det dermed blitt gjort et forsøk på å studere cannabiseffektene på psykisk rammede ved å se på spesifikke aspekter i hjernen. Hva slags effekt har cannabis på kognisjon og emosjoner hos personer med schizofreni, sett ved fMRI?

Metode: I denne litteraturstudien er det gjort et litteratursøk på emnet, ved hjelp av PubMed. Søket omfatter 7 studier som studerer relevante elementer for oppgaven min.

Resultater: Studiene viste positive effekter av cannabis i den forstand at de schizofrene med cannabisbruk i større grad aktiverte regioner i hjernen som er viktige ved formidling av emosjoner og utførelse av kognitive oppgaver. Schizofrene cannabisbrukere viste hjerneaktivitet som lignet normal aktivitet i et større omfang enn hva man så hos schizofrene som ikke var cannabisbrukere.

Konklusjon: Flere fMRI- studier av kognitive og emosjonelle funksjoner i hjernen ved schizofreni peker i retningen av at rusmiddelet cannabis kan ha en beskyttende og bevarende effekt. Det er nødvendig med flere studier som kartlegger effekten av cannabis på kognitive og emosjonelle aspekter i hjernen enn hva som eksisterer i dag. Det er også av stor viktighet å studere dette ved bruk av andre diagnostiske verktøy enn ved kun fMRI, da denne metoden alene ikke kan fortelle oss nok om de reelle effektene av cannabis på personer som er rammet av schizofreni. I tillegg er det viktig å kartlegge effektene av cannabis ved ulike doser, og ved bruk av et større antall deltakere enn hva disse studiene har gjort.

English summary

Objectives: A significant amount of people with schizophrenia tend to the use of various drugs. Among these drugs, cannabis is one of the most frequently used in this patient group. For a long time cannabis has been a highly discussed topic. It has been discussed whether cannabis plays an effective role in individuals with diseases. This is especially regarding its effects on symptoms and course of disease. This is an interesting field of research and various diagnostic tools, especially functional magnetic resonance imaging (fMRI), have been used to address possible effects of this drug on the brain in psychically affected individuals. Thus, in this literature study, I have attempted to study the cannabis effects in people with mental disorders, by looking at specific aspects of the brain. What is the effect of cannabis, regarding cognition and emotions, in individuals with schizophrenia, that we can observe with fMRI?

Methods: This is a literature review on the subject of interest. I have made a research which included seven studies which are relevant to use in my review.

Results: The studies showed positive effects of cannabis on the brain in people with schizophrenia. This was seen due to the greater extent of brain activation made by the schizophrenia groups who also used cannabis. These activations are of big importance in mediating emotions and performing cognitive functions. Schizophrenic cannabis users showed brain activity similar to activity seen in normal individual. This was not the case in schizophrenic non- cannabis users.

Conclusion: In conclusion it is necessary to have more studies that examine the effects of cannabis on cognitive and emotional aspects in the schizophrenic brain. Also it is of great importance to study this topic using other diagnostic tools. fMRI cannot tell us enough about the real effects of cannabis in individuals with schizophrenia without the use of other diagnostic material and investigations. There is a need for examining the effect of cannabis when using different dosages, and by using bigger populations than what the studies did.

Forord

Psykisk sykdom kan ramme oss alle til enhver tid. Ofte vil mange av de som sliter med psykiske lidelser utsettes for bagatellisering og mindre grad av forståelse fra omgivelsene. Det kan dreie seg om alt fra angstlidelser til mer alvorligere tilstander som schizofreni. Spesielt i den østlige delen av verden, især Midtøsten der jeg opprinnelig er fra, har det opp gjennom tidene vært svært mye diskriminering og isolering av de psykisk syke i samfunnet. Som person er jeg veldig opptatt av psykiatri og synes dette feltet er et ganske så interessant felt i medisinen. Da ruspsykiatri er en stor del av psykiatrien selv synes jeg det likeledes er viktig å besitte kunnskap om de ulike rusmidlene samfunnet vårt i dag omfavnes av, for å bedre forstå rusets effekt på psyken vår og ikke minst på psyken til de som allerede sliter psykisk.

Av den grunn ønsket jeg å benytte denne sjansen til å gjøre en litteraturstudie om sammenhengen mellom schizofreni og cannabis, da både schizofreni og cannabis er to store felt som det i dag gjøres mye forskning på. Det er også mye cannabisbruk blant denne sykdomsgruppen, som gjør det mer spennende å utforske disse to elementene sammen. For hvorfor er det så mange schizofrene som tyr til bruk av cannabis? Hva er det cannabis egentlig gjør med de som har schizofreni? Det er mange spørsmål man kan stille seg selv her, men mest av alt er jeg veldig interessert i å finne ut hvilke effekter dette stoffet har på personer med schizofreni.

Jeg ønsker å takke min veileder og universitetslektor Ajmal Hussain for god veiledning gjennom denne litteraturstudien. Videre ønsker jeg å rette min takk til førsteamanuensis Unn Kristin H. Haukvik for ytterligere veiledning, og for å ha gitt meg flere tanker og ideer som jeg kunne utforme gjennom denne studien.

1 Innledning

Schizofreni er en psykisk sykdom. Den omfatter en gruppe symptomer som, blant andre, er psykologiske forstyrrelser som vrangforestillinger, hallusinasjoner, tankeforstyrrelser, affektavflatning og påfallende atferd (1). I Norge i dag, får mellom 500 til 600 personer diagnosen schizofreni hvert år (2). Det er flere menn enn kvinner som får diagnosen og de fleste med schizofreni får sykdommen før fylte 30 år (2).

Det er fremdeles ikke helt klart hva som kan være årsaken for at enkelte utvikler schizofreni, men det antas at sykdommen skyldes en kombinasjon av arvelig sårbarhet- en genetisk komponent, og ytre faktorer som store mengder stress, rusmiddelmisbruk, samt manglende sosialisering med andre mennesker (1).

Symptomene ved schizofreni kan grovt sett deles i to kategorier, nemlig i positive og negative symptomer. Blant de positive symptomene er det hallusinasjoner, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser som er mest typiske for schizofreni (2). Ved hallusinasjoner føler man en sanseopplevelse, som det å se noe eller høre noe, uten at det foreligger stimulering av det aktuelle sanseorganet. Altså er det typisk for de med schizofreni at de ser, hører og/eller føler noe som ikke er reelt eller eksisterende. I tillegg til disse hallusinasjonene er det vanlig at personer som lider av schizofreni tror på og har forestillinger om ting som ikke er gjeldende, og de lar seg ikke overbevise om at det de forestiller seg ikke finnes i realiteten (2). Det er dette som kalles for vrangforestillinger. Det kan vise seg i form av forestillinger om å bli forfulgt, styrt av ytre krefter eller selvhentert (2).

De negative symptomene innebærer sosial tilbaketrekking, passivitet, manglende kommunikasjon av følelser- affektavflatning og manglende interesse for aktiviteter eller omgivelser (3). Dette gjør at personer med schizofreni kan føle seg følelsesmessig flate, likegyldige og gledesløse. De kan mangle ansiktsmimikk og ha lite kroppsspråk og også streve med konsentrasjonen. På denne måten kan schizofreni skape problemer knyttet til de emosjonelle aspektene hos de som rammes av lidelsen. Hukommelse er ofte knyttet til emosjoner (4) og dermed kan også den emosjonelle hukommelsen, hukommelse knyttet til emosjonell stimuli (4), bli affisert hos personer med schizofreni.

Det er også flere studier som har vist at belønningssystemet i hjernen hos personer med schizofreni er dysfunksjonelt (5). Belønningssystemet (BRC) består av ulike strukturer i hjernen som er ansvarlige for motivasjon, ønsker, lyst eller sug etter belønning, assosiativ læring og positivt ladede emosjoner (glede, eufori, ekstase) (6). Blant de viktige strukturene i belønningssystemet er nucleus accumbens (NA) og prefrontale kortikale regioner som ventrale anteriore cingulate korteks (vACC), orbitofrontale korteks (OFC) og anteriore prefrontale korteks (aPFC) (5).

Sykdommen kan også forstyrre tankene på en slik måte at man oppfører seg uorganisert, hensiktsløst, katatonisk og kaotisk, si ting som ikke har noen betydning eller være ulogiske (1).

Kognisjon påvirkes av schizofreni (7). Dette vil vise seg som en svikt i utførelsen av kognitive (eksekutive) funksjoner som omfatter evnen til oppfatning og tenkning, oppmerksomhet, persepsjon og hukommelse, problemløsning, resonnering, og språk (8). Også den sosiale kognisjonen kan være påvirket ved schizofreni (9). Sosial kognisjon innebærer evnen til å forestille seg og tolke andres mentale tilstand (9), og henger tett sammen med sosiale følelser (socioemosjonell prosessering), som er følelser man kjenner på, som sjalusi, ydmykelse og skam, som er følelser basert på tanker, oppførsel og handlinger fra andre mennesker (10). Imidlertid har det blitt poengtert at personer med schizofreni har svekket prefrontal og limbisk nevronal aktivitet (11). Dette kan hemme evnen til emosjonell prosessering hos de rammede av sykdommen (11).

Likeledes antas det at hypoaktivitet i mesokortikolimbiske regioner, som er avgjørende regioner ved sosiale emosjoner og sosial kognisjon, kan ligge til grunn for uttrykk av de negative symptomene ved schizofreni (12). Hos friske individer har det vist seg at negative emosjoner lokker frem aktivering i mediale prefrontale korteks (mPFC), orbitofrontale korteks (OFC), amygdala og ventrale striatum (VS), som nettopp er de mesokortikolimbiske regioner, og som spiller en viktig rolle i affekt regulering (12). Derimot har lignende eksperimenter hos pasienter med schizofreni vist underaktivitet i disse nevnte regionene (12). Spesielt er mediale prefrontale korteks antatt å være svekket hos schizofrene med fremtredende negative symptomer (12). mPFC, OFC, amygdala og ventrale striatum har

likeledes vist seg å være involvert i avhengighetsprosessen som skjer ved jevnlig inntak av rusmidler (12).

Diagnosen schizofreni stilles dersom man har minst to av følgende symptomer:

«Hallusinasjoner, negative symptomer, språklig tankeforstyrrelse eller kataton atferd, eller vedvarende ekstremt usannsynlige og fantasifulle vrangforestillinger, eller ett førsterangssymptom. Førsterangssymptomer er symptomer som særlig viser seg ved schizofreni, i forhold til andre psykoser, og omfatter tredjepersonshørselshallusinasjoner (den rammede omtales som han/henne av stemmene), selvhenføring, tankepåvirkningsopplevelser og styringsopplevelser. De tre siste førsterangssymptomene er ulike former for vrangforestillinger. I tillegg til disse diagnostiske kriteriene må symptomene ha vart i over 1 måneds tid og man må ha utelukket andre affektive lidelser og organiske årsaker.

Behandlingen av schizofreni består i kombinasjonsbehandling med medisiner og samtalerapi. De vanligste medisinene for bruk ved schizofreni kalles for antipsykotika og deles inn i første- og andregenerasjonsantipsykotika. Det er andregenerasjonsantipsykotika som egner seg best for behandlingen av schizofreni, da disse i tillegg er veldig effektive på de negative symptomene og gir også mindre bivirkninger. Sammen med slik behandling er det viktig at pasienten får ta del i samtaler der man kartlegger tilstanden, lytter til pasienten, organiserer og bidrar til at pasienten på best mulig måte kan leve med denne tilstanden (1).

Som nevnt tidligere kan rusmiddelmisbruk være en bidragende faktor til utviklingen av schizofreni. Blant disse rusmidlene er cannabis (13). Flere studier har tydet på at cannabis kan utløse, fremskynde og forverre schizofreni hos personer som allerede er sårbare for å utvikle sykdommen (13).

Cannabis er fellesnavnet for de narkotiske stoffene som kommer fra planten *Cannabis sativa* (14). Denne planten har et potensial til å dyrkes og vokse hvor som helst, men dyrkes opprinnelig i steder med høye temperaturer som Asia, Nord-Afrika og Mellom-Amerika (14). Cannabis inneholder mange kjemiske forbindelser hvorav enkelte av dem er psykoaktive (14). Man antar at delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol er de viktigste av disse kjemiske forbindelsene med psykoaktivitet (14). Cannabis kan både røykes (vanligst), spises og drikkes, i blanding med andre produkter (14).

Cannabis virker på kroppens cannabinoide system. Dette systemet omfatter reseptorer som cannabis kan virke på for å gi effekt. Det er CB1- reseptoren, som er lokalisert i sentralnervesystemet, som gir de psykoaktive effektene ved stimulering med cannabis (14). Inntaket av cannabis kan gi forskjellige ruseffekter i form av oppstemthet, følelse av letthet og endret tidsbegrep samt virkelighetsoppfatning (14). Sammen med disse ruseffektene kan cannabis utløse angstanfall og hallusinasjoner, og også redusere psykomotoriske og kognitive evner (14).

I Norge i dag er cannabis det vanligste brukte rusmiddelet etter alkohol (14). Undersøkelser har vist at tallet for jevn bruk ligger på rundt en prosent for alle aldersgrupper i Norge (14). På verdensbasis er det beregnet at 300 millioner mennesker bruker cannabis (14).

Marihuana, hasj og cannabisolje er de tre cannabisproduktene som har vært dominerende (15). Marihuana er tørkede deler fra hunnplanten (15). Det røykes vanligvis og THC-innholdet i marihuana ligger mellom 11- 25% (15). På den andre siden er hasj plantens kvae som presses sammen med plantedeler (15). Det kan både spises og røykes og THC-innholdet i hasj ligger på om lag 20% (15).

Da det i lang tid har vært diskutert hvorvidt cannabis kan føre til- og påvirke forløpet av schizofreni har bildediagnostiske metoder som funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI) blitt tatt i bruk for å undersøke sammenhengen mellom dette rusmiddelet og sykdommen. fMRI fremstiller endringer i aktivitet i de forskjellige områdene i hjernen ved utførelse av ulike oppgaver som for eksempel er mentalt krevende (16). Dette gjøres ved å registrere blodgjennomstrømningen og oksygeninnholdet i blodet i de ulike regionene i hjernen, ved hjelp av *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD) teknikken (16). Det er nemlig slik at økt nevronal aktivitet krever økt oksygentilførsel gjennom blodet til de aktiverte nevronene. Oksygenrikt og oksygenfattig blod har ulike magnetiske egenskaper og det er dette BOLD-teknikken registrerer (16). Forsterkede BOLD-signaler ved fMRI uttrykker at det er økt blodgjennomstrømning og endret oksygeninnhold i blodet på grunn av økt regional hjerneaktivitet (16). fMRI er en metode av stor nytte ved forskning på kognitive og emosjonelle funksjoner og deres lokalisering i hjernen, da det er en lite invasiv metode og relativt lett gjennomførbar teknikk.

fMRI kan likeledes brukes i en tilstand hvor personen som undersøkes ikke utsettes for noe oppgaveløsning. Dette kalles for resting state fMRI (rs-fMRI) og hjelper oss med å utforske hjernens funksjon og aktiverte nettverk ved hvile (5). Resting state functional connectivity (rs-fc) er en bildediagnostisk metode som detekterer mønstre av nevrologisk aktivitet i hjernen som er funksjonelt koblet sammen, altså nettverk av regioner i hjernen som samarbeider om den samme funksjonen (5).

Et av disse nettverkene i hjernen, som er prominente når en person er i hviletilstand, er Default Mode Network (DMN). DMN består av ulike områder i hjernen som er koblet sammen funksjonelt (functional connectivity) og som er aktive når en person ikke er fokusert på «den ytre verden» men heller ved våken hviletilstand der man dagdrømmer, tenker på minner og ser for seg fremtiden (17). Dette systemet, DMN, er negativt korrelert med andre systemer og områder i hjernen som aktiveres ved ytre stimuli og under eksekutive funksjoner som arbeidsminneytelse, problemløsning og regulering av atferd, og som gjerne betegnes som «executive control network –ECN» (18). Altså skal en økning i aktiviteten i det ene nettverket gi mindre aktivitet i det andre nettverket, og motsatt. ECN er nært knyttet til frontallappen i hjernen, spesielt de fremre områdene (prefrontale korteks - PFC) (19).

Midtre og nedre frontale gyrus, supplementære motoriske området (SMA), fremre cingulate korteks (ACC), bakre temporale korteks og parietale korteks er likeledes områder i hjernen som er viktige ved kognitive funksjoner (20). Disse områdene danner et nettverk som betegnes som «effort mode network (EMN)», og redusert aktivering i disse områdene ved innsats/mentalt krevende oppgaver har gjentatte ganger vist seg å være tilfelle ved schizofreni (20). Dette kan ligge til grunn for utviklingen av den reduserte kognitive evnen hos personer som rammes av schizofreni.

Hos personer med schizofreni har det vist seg at DMN viser en hyperkobling (hyperconnectivity) sammenlignet med friske personer (18). Likeledes har det vist seg at det hos personer med schizofreni finnes en mindre grad av negativ korrelasjon mellom DMN og ECN, sammenlignet med friske (18). Dette betyr at schizofrene har vansker med å oppregulere og nedregulere systemer i hjernen som er nødvendige for normal funksjon. Hyperkobling, som kan anses som en hyperaktivitet, i dette nettverket av hjerneregioner (DMN), som normalt sett er funksjonelt koblet sammen, kan sammen med redusert negativ

korrelasjon mellom DMN og ECN, være det som fører til at schizofrene opplever vansker med å skille interne tanker fra eksterne hendelser og da oppleve realitetsbrist.

Som nevnt tidligere har cannabis og schizofreni vært linket opp mot hverandre hva gjelder påvirkningen av dette rusmiddelet på denne psykiske sykdommen. Hos friske personer har cannabisbruk vist seg å ha svekkende effekter på de kognitive funksjonene hos personene som inntar stoffet (14). Dette er bare en av mange av effektene cannabis har på hjernens og kroppens funksjoner. Hos schizofrene derimot har studier vist at cannabis kan ha en forbedrende effekt på kognisjonen inkludert evnen til problemløsning, arbeidsminne og visuospatiale (spatiale) evner (21). Spatiale evner er et menneskets evne til å danne en forestilling om romlige forhold og å forholde seg til romslige relasjoner (22). Det kan dreie seg om å danne mentale bilder av former og avstander og er den funksjonen man har behov for å kunne orientere seg geografisk eller legge sammen et puslespill (22). Mental rotasjon, å se for seg at et objekt roterer i rommet, er et eksempel på en slik evne (22). Frontal- og parietallappen (især øvre parietale korteks) spiller en stor rolle i prosesseringen av de spatiale evnene (21). Den supramarginale gyrus er også et område i hjernen som jevnlig aktiveres under mental rotasjon og spiller likeledes en rolle i spatial prosessering, men i mindre grad enn den øvre parietale korteks som anses for å være kjerneregionen for spatial prosessering (21).

Til tross for at enkelte studier har vist bedre kognisjon hos schizofrene med cannabisbruk er det mye som fortsatt står uklart. Som nevnt tidligere kan cannabis affisere kroppen på flere måter og hos friske fører cannabis til en svekket kognitiv evne, større risiko for psykose og utvikling av schizofreni. Dette i tillegg til økt risiko av andre sykdommer som ulike kreftsykdommer, lungesykdommer og hjertesykdommer (23). Dessuten er det slik at cannabisbruk hos personer med schizofreni har en negativ innvirkning på forløpet og behandlingen av schizofreni, forverring av de positive symptomene og økte sykehusinnleggelse samt tilbakefall, blant andre (21).

Da dette står i stor kontrast til studier som viser positive effekter av cannabis hva gjelder kognisjon hos personer med schizofreni, er det interessant å studere videre de faktiske effektene av dette rusmiddelet på personer som er rammet av schizofreni, sett i forhold til schizofrene som ikke er blitt eksponert for stoffet, og igjen sammenligne dem med de friske individene som hverken er rammet av lidelsen eller rusmisbruket. Som omtalt tidligere er

emosjoner svært ofte knyttet til kognisjon, og da disse to funksjonene er av ekstrem viktighet for normal fungering, vil jeg benytte denne anledning til å skrive en litteraturstudie om nettopp disse to aspektene ved hjernen hos personer som lider av schizofreni. Med tanke på at så mange som opp mot 50% av de som er rammet av schizofreni også har en cannabismisbrukslidelse (18), ønsket jeg å se nærmere på cannabiseffektene på schizofrene hva gjelder emosjoner og kognisjon. Jeg ønsket å studere schizofrene cannabisbrukere og sammenligne disse personene med schizofrene uten cannabismisbruk, og dermed belyse eventuelle forskjeller mellom disse pasientgruppene. Til dette er diagnostiske metoder som funksjonell magnetresonanstomografi godt egnet. Av den grunn er problemstillingen jeg ønsket å belyse gjennom denne oppgaven som følger:

«Hva slags effekt har cannabis på kognisjon og emosjoner hos personer med schizofreni, sett ved fMRI».

2 Materiale og metode

For å svare på problemstillingen min brukte jeg databasen PubMed. Mine søkeord var schizofreni, cannabis, funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI), kognisjon og emosjoner, utført i desember 2019. De tre førstnevnte måtte være tilstede med enten begrepet kognisjon og/eller emosjoner. På grunn av dette lagde jeg to separate søk som dreide seg om henholdsvis kognisjon og emosjoner, og et søk som omfattet begge disse hjernefunksjonene sammen, for å ikke gå glipp av noen relevante studier for oppgaven min.

Mitt første søk, hva gjelder emosjon, ble gjort slik:

```
(((((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) OR "schizophrenias"[All Fields]) OR "schizophrenia's"[All Fields]) AND (((("cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields]) OR "cannabi"[All Fields]) OR "marijuana"[All Fields]) ) OR "marijuana's"[All Fields])) AND "functional magnetic resonance imaging"[All Fields]) AND ((((((("emoting"[All Fields] OR "emotion's"[All Fields]) OR "emotions"[MeSH Terms]) OR "emotions"[All Fields]) OR "emotion"[All Fields]) OR "emotional"[All Fields]) OR "emotive"[All Fields]))
```

Her brukte jeg «MeSH Terms» og «All Fields» på alle søkerordene mine, bortsett fra kognisjon (eget søk), for å få opp alle studier som har inkludert disse termene. Søket gav meg **tre** artikler (24) (11) (12) som alle inneholdt et abstrakt jeg kunne lese for å orientere meg om hvorvidt artikkelen var relevant. Alle de tre artiklene ble inkludert i min studie da de omfattet en gruppe deltakere med schizofreni som i tillegg hadde cannabismisbruk. To av disse artiklene omhandlet bruk av andre rusmidler enn bare cannabis alene, men disse ble likevel tatt med da cannabis i tilstrekkelig grad var i fokus. Ingen av de tre artiklene var review-artikler.

Mitt andre søk, hva gjelder kognisjon, ble gjort på samme måte som søket over, men her ble stikkordet emosjon erstattet av kognisjon. Søket var som følgende:

```
(((((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) OR "schizophrenias"[All Fields]) OR "schizophrenia's"[All Fields]) AND (((("cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields]) OR "cannabi"[All Fields]) OR "marijuana"[All Fields]) ) OR "marijuana's"[All Fields])) AND "functional magnetic resonance imaging"[All Fields]) AND ((((((("cognition"[MeSH Terms] OR "cognition"[All Fields]) OR "cognitions"[All Fields]) OR "cognitive"[All Fields]) OR "cognitively"[All Fields]) OR "cognitives"[All Fields]))
```

Det gav meg syv treff. Av disse syv var det fire studier som var relevante, men to av de fire var allerede inkludert fra søket over om emosjoner. Dermed fikk jeg to nye artikler (18) (21) jeg gikk videre med etter søket som omfattet termen kognisjon, og til sammen hadde jeg nå fem artikler som var relevante for min litteraturstudie.

For å forsikre meg om at jeg ikke har gått glipp av studier som kan være relevante i å belyse problemstillingen min, lagde jeg et søk som hverken var begrenset til emosjoner eller kognisjon og så slik ut:

```
(((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) OR "schizophrenias"[All Fields]) OR "schizophrenia's"[All Fields]) AND (((("cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields]) OR "cannabi"[All Fields]) OR "marijuana"[All Fields])) OR "marijuana's"[All Fields])) AND "functional magnetic resonance imaging"[All Fields]
```

Her fant jeg den samme artikkelen som i mitt første søk, og som ble tatt med i oppgaven (12).

Videre gjorde jeg et søk som også her omhandlet termene schizofreni, cannabis og funksjonell magnetresonanstomografi, men denne gangen ønsket jeg å søke på disse ordene befinnende i «title/abstract» i studiene, da de naturligvis vil være nevnt i tittelen eller abstraktet til studiene dersom termene er relevante i studiene som er gjort. Jeg lagde da følgende søk:

```
("schizophrenia"[Title/Abstract] AND "cannabis"[Title/Abstract]) AND "functional magnetic resonance imaging"[Title/Abstract]
```

Dette søket gav meg ingen nye relevante treff. Da funksjonell magnetresonanstomografi ofte kan bli brukt i sin forkortede form, fMRI, gjorde jeg enda et søk som det over, men brukte her forkortelsen fMRI fremfor ordet i sin uforkortede form. Søket ble slik:

```
("schizophrenia"[Title/Abstract] AND "cannabis"[Title/Abstract]) AND "fmri"[Title/Abstract]
```

Dette søket gav meg to nye artikler jeg tok med meg videre i min litteraturstudie. En artikkel av Fisher et al. (2014) (5) og den andre av Løberg et al. (2012) (20). Slik stod jeg igjen med til sammen 7 artikler som ønsket å bruke i min studie for å belyse problemstillingen «hva slags effekt cannabis har på kognisjon og emosjoner hos personer med schizofreni, sett ved fMRI». Det er viktig her å igjen poengtere at det kun var artikler som inkluderte deltakergrupper med schizofreni og cannabisbruk i tillegg, som ble inkludert i min litteraturstudie.

Studienummer	Årstall	Populasjon	Metode
1 Whitfield-Gabrieli et al.	2018	12 SCZ* CUD 12 kontroller	Hvileskan med eksponering for cannabis/THC
2 Fischer et al.	2014	12 SCZ* CUD 12 kontroller	Hvileskan med eksponering for cannabis/THC
3 Potvin et al.	2013	14 SCZ* CUD 14 SCZ 21 kontroller	Mental rotasjons oppgave med bildefremvisning
4 Bourque et al.	2013	14 SCZ* CUD 14 SCZ 21 kontroller	Bildefremvisning med hukommelsestest
5 Løberg et al.	2012	13 SCZ* CU 13 SCZ	Lyddiskrimineringsoppgave
6 Potvin et al.	2007	12 SCZ* SUD 11 SCZ	Induksjon av emosjoner ved filmvisning
7 Mancini-Marie et al.	2006	12 SCZ* SUD 11 SCZ	Induksjon av emosjoner ved bildefremvisning

3 Resultater

3.1 Understanding marijuana's effects on functional connectivity of the default mode network in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorder: A Pilot Investigation (18)

I denne studien undersøker Whitfield-Gabrieli et al. (2018) hjernens “default mode network” (DMN) hos pasienter med schizofreni (SCZ) og samtidig cannabisbruk (cannabis use disorder, CUD).

Formålet med studien var å kartlegge hva slags effekt cannabis har på «functional connectivity» (fc) i DMN i hvile. I tillegg undersøkte man om det var noen forskjell i påvirkning av DMN dersom man inntok cannabis i form av sigarett eller som tablett. Tilslutt så man på den negative korrelasjonen (antikorrelasjon) mellom mediale prefrontale korteks (MPFC), som er en del av DMN, og den dorsolaterale prefrontale korteks (DLPFC), som er en del av “executive control network” (ECN), og hvilket forhold denne MPFC-DLPFC antikorrelasjonen hadde til arbeidsminneytelse (working memory (WM) performance) etter inntaket av cannabis.

3.1.1 Materiale og Metode:

12 pasienter med både schizofreni og cannabismisbruk (SCZ*CUD) og 12 friske kontroller deltok i studien. Alle pasientene stod på stabil dose antipsykotika i en periode på minst 1 måned før deltakelse i studien. Farmakologisk behandling for avhengighet, psykisk utviklingshemming og historie med hodeskade var eksklusjonskriterier for deltakelse i studien.

Deltakerne ble undersøkt ved hjelp av en fMRI- skanner. Det ble gjennomført en baseline skanning og en «intervensjonsskanning» med en ukes mellomrom. Ved den andre skanningen ble pasientgruppen delt i to der en gruppe tok en THC tablett tre timer før skanning, mens den andre pasientgruppen røykte THC cannabis sigarett rett før skanningen. Kontrollgruppen fikk hverken tablett eller sigarett før den andre skanningen. Hver skanningen varte i 8 minutter og ble gjennomført i en hviletilstand med åpne øyne.

Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) III Letter Number Sequencing Test ble gjennomført 30 minutter etter hver skanning for å måle eventuelle endringer i arbeidsminneytelse forårsaket av cannabis/THC.

3.1.2 Resultater

Ved **baseline-skanningen** så man betydelig «resting state-functional connectivity» mellom de ulike områdene i DMN hos både pasientgruppen og kontrollgruppen. Likevel viste pasientgruppen «hyperconnectivity» av de ulike områdene i DMN sammenlignet med kontrollgruppen. Det ble også funnet en signifikant større MPFC-DLPFC antikorrelasjon hos kontrollgruppen sammenlignet med pasientgruppen.

Ved den andre skanningen, etter inntaket av cannabis, så man en reduksjon av «hyperconnectivity» i DMN. Man fant ingen signifikant forskjell mellom de som tok THC tablett og de som røykte cannabis sigarett hva gjelder reduksjonen av «hyperconnectivity» i DMN. Inntaket av cannabis (både tablett og sigarett) økte MPFC-DLPFC antikorrelasjonen betydelig, slik at det ikke lenger var en signifikant forskjell mellom pasientgruppen og kontrollgruppen hva gjelder MPFC-DLPFC antikorrelasjon.

Hva gjaldt arbeidsminneytelse (WM performance), presterte kontrollgruppen betydelig bedre enn pasientgruppen ved baseline-skanningen. Det må nevnes her at det var en signifikant korrelasjon mellom MPFC-DLPFC antikorrelasjon og arbeidsminneytelse hos kontrollgruppen. Denne korrelasjonen ble ikke funnet hos pasientgruppen ved baseline-skanningen, men var tilstede hos pasientene etter inntaket av cannabis ved den andre skanningen.

Inntaket av cannabis forbedret ikke arbeidsminneytelsen hos pasientgruppen, og det var fremdeles bedre prestasjon i kontrollgruppen når det gjaldt arbeidsminne, selv etter at pasientene hadde blitt eksponert for cannabis.

3.2 Impaired Functional Connectivity of Brain Reward Circuitry in Patients with Schizophrenia and Cannabis Use Disorder: Effects of Cannabis and THC (5)

I denne studien undersøkte Fischer et al. (2014) «functional connectivity» i belønningssystemet i hjernen (BRC) hos pasienter med SCZ og samtidig CUD.

3.2.1 Materiale og metode:

12 pasienter med SCZ og samtidig CUD (SCZ*CUD) og 12 friske kontroller deltok i studien. Pasientene måtte være fri for bruk av rusmidler (cannabis, alkohol og andre stoffer utenom koffein og tobakk) i minst 7 dager før skanningen. Det var også påkrevd at pasientene var stabilisert på antipsykotika (ikke klozapin) i minimum en måned før deltakelse og under utførelsen av eksperimentet. Også her var eksklusjonskriterier farmakologisk behandling for avhengighet, psykisk utviklingshemming og historie med hodeskader.

To resting state fMRI skanninger ble utført med minst 7 dagers mellomrom. Ved første skanning, som varte i 8 minutter, ble deltakerne bedt om å ikke tenke på noe spesifikt, holde deres øyne åpne og å holde seg våkne. Ved andre skanning ble samme prosedyre utført, bortsett fra at pasientgruppen ble delt i to før skanning: 6 pasienter røykte en cannabis røyk rett før skanning, og 6 pasienter fikk en THC tablett tre timer før skanning.

Det ble tatt venøse blodprøver av pasientene for vurdering av THC nivåer i blodet, før inntaket av stoffet, og også før og etter skanning. Likeledes ble det utført korrelasjonsanalyser mellom BRC connectivity og endring i plasmanivået av THC.

3.2.2 Resultater:

Undersøkelsen viste nedsatt connectivity/kobling (hypoconnectivity) mellom regioner i BRC, hos pasientene i forhold til kontrollgruppen.

Ved vurdering av hjerneregioner som funksjonelt korrelerer med nucleus accumbens (NA) så man hos pasientene, sammenlignet med kontrollgruppen, mest uttalt nedsatt kobling (hypoconnectivity) mellom NA og prefrontale kortikale regioner. Disse regionene er deler av belønningssystemet, og involvert i høyere ordens belønningsprosesser (5). Blant de prefrontale kortikale regionene inngår ventrale anteriore cingulate korteks (vACC), orbitofrontale korteks (OFC) og anteriore prefrontale korteks (aPFC) (5). Pasientgruppen hadde i tillegg redusert kobling mellom NA og dorsolaterale PFC, som er kilden til projeksjoner involvert i eksekutiv kontroll over NA og andre subkortikale BRC regioner (5).

Ved andre skanning så man at både røkt cannabis og THC tatt peroralt forbedret koblingen (connectivity) mellom NA og prefrontale BRC komponenter (vACC, OFC, aPFC) hos pasientene. I tillegg så man, etter intervensjonen, en korrelasjon mellom BRC- functional connectivity og økning i plasma THC.

Nevneverdig er det at, til tross for økning i functional connectivity mellom regioner i BRC etter intervensjon med cannabis og THC, var koblingen likevel redusert i forhold til kontrollgruppen.

3.3 The Neural Correlates of Mental Rotation Abilities in Cannabis-Abusing Patients With Schizophrenia: An FMRI Study (21)

I denne kliniske studien undersøkte man hjernens aktivitet under utførelse av spesifikke oppgaver, her mental rotasjon, for å utforske den visuospatiale evnen hos pasienter med schizofreni og cannabismisbruk.

3.3.1 Materiale og metode

28 pasienter med schizofreni deltok i studien. 14 av disse var i tillegg diagnostisert med CUD. SCZ*CUD misbrakte ingen andre psykoaktive stoffer foruten cannabis. De 14 andre (SCZ) hadde ingen misbrukslidelse. I tillegg til disse to pasientgruppene deltok 21 personer som kontrollgruppe. Alle deltakerne i studien var menn i alderen 18-55 år, og hadde ingen samtidige nevrologisk lidelse.

En 8 minutters mental rotasjon-oppgave med bilder av objekter (blokker i 3D konfigurasjon) ble presentert til deltakerne. Under visningen måtte deltakerne bestemme seg for om objektene som ble vist var identiske eller speilbilder av hverandre ved å trykke på en knapp. BOLD signaler ble registrert og tatt opp samtidig ved bruk av fMRI.

3.3.2 Resultater

Kontrollgruppen presterte bedre på mentalrotasjon-oppgaven enn pasientgruppene, som begge presterte likt. fMRI viste at kontrollgruppen og SCZ*CUD aktiverte frontale og parietale regioner under oppgaven. Det var økt aktivitet i venstre øvre parietale gyrus hos både kontrollgruppen og SCZ*CUD sammenlignet med SCZ som hadde redusert aktivitet i dette området. Videre så man at SCZ overaktiverte venstre thalamus, og at SCZ*CUD overaktiverte høyre supramarginale gyrus, sammenlignet med kontrollgruppen.

Av dette kan man foreløpig si at resultatene i denne studien antydte at under en mental rotasjon-oppgave var det SCZ*CUD som viste et mer «typisk» mønster av aktivering i hjernen, i forhold til SCZ, og sammenlignet med kontrollgruppen, selv om begge pasientgruppene presterte likt på oppgaven om mental rotasjon.

3.4 Cannabis abuse is associated with better emotional memory in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study (24)

I denne studien ønsket man å kartlegge emosjonell hukommelse hos pasienter med schizofreni og samtidig cannabis misbruk. Studien undersøker hukommelse knyttet til emosjonelle impulser i form av “positive” og “negative” stimuli deltakerne blir utsatt for.

3.4.1 Materiale og metode

I denne studien var antall deltakere, kriterier for deltakelse samt beskrivelse av deltakerne samme som i studien fra Potvin et al. (2013).

Blokker av henholdsvis positive, negative og nøytrale bilder fra *The International Affective Picture System (IAPS)* ble presentert for deltakerne mens de ble skannet i en fMRI skanner. BOLD signaler ble tatt opp under visning av bildene. Etter 15 minutters pause, ble deltakerne igjen utsatt for blokker av bilder hvor halvparten av bildene i blokkene var fra første runde, mens den andre halvparten var nye. Deltakerne måtte bestemme seg for hvilke bilder de hadde sett tidligere ved å presse på en knapp. Her ble deltakerne igjen skannet og BOLD signaler ble tatt opp.

3.4.2 Resultater

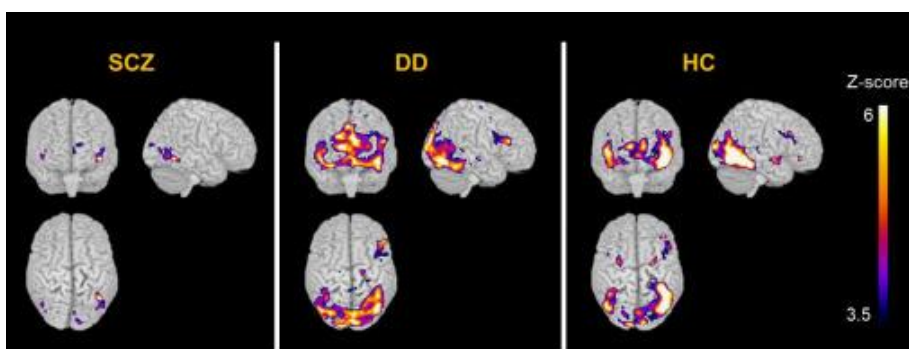
Gjenkjenning av bilder som var ment til å vekke spesifikke emosjoner var tydelig svekket hos SCZ, i forhold til kontrollgruppen. Det var derimot mindre forskjeller mellom SCZ*CUD og kontrollgruppen.

Uavhengig av type emosjonell stimuli (eksponering for negative eller positive bilder), aktiverte SCZ-gruppen oksipitale og parietale regioner relatert til det visuelle systemet.

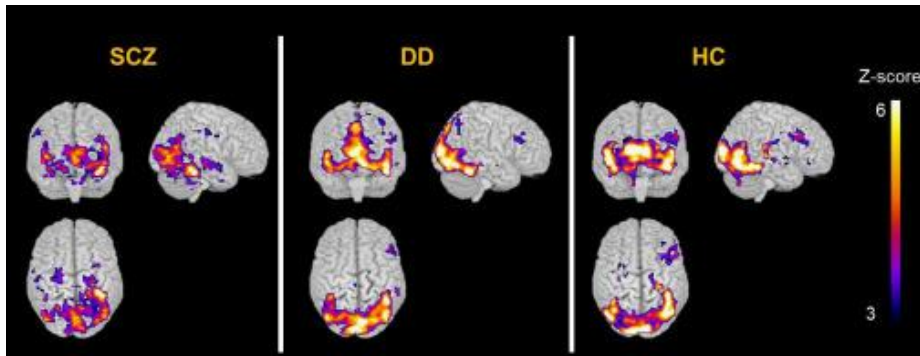
Generelt sett, aktiverte SCZ pasientene et mer begrenset nettverk av regioner i hjernen under gjenkjenningsoppgavene, og viste ingen økt aktivering av noen områder i hjernen sammenliknet med SCZ*CUD. Derimot var det økt aktivering av dorsolaterale prefrontale områder hos SCZ*CUD under gjenkjenning av både positive og negative bilder, sammenliknet med SCZ gruppen. I tillegg aktiverte SCZ*CUD gruppen oksipitale og temporale korteks og hippocampus, under gjenkjenning av positive og negative bilder.

Resultater	Negative bilder	Positive bilder
<i>Kontrollgruppe</i>	Signifikant aktivering i regioner i venstre oksipitale korteks, prefrontale (orbitofrontal- og dorsolaterale) områder, høyre inferiore temporale og presentrale gyri, amygdala bilateralt, høyre hippocampus og thalamus.	Aktivering i oksipitale korteks, prefrontale regioner, venstre putamen, høyre presentrale gyrus og hippocampus samt nucleus caudatus bilateralt.
<i>SCZ gruppen</i>	Aktivering av hippocampus. Ingen aktivering i frontale regioner.	Aktivering av små loci i frontale regioner.
<i>SCZ*CUD gruppen</i>	Aktivering av orbitofrontale prefrontale regioner.	

SCZ*CUD pasientene viste bedre emosjonell hukommelse sammenliknet med SCZ pasientene i form av økt aktivering av prefrontale loci. I denne studien så man at loci ved prefrontal aktivering hos SCZ*CUD i hovedsak var lokalisert til høyre dorsolaterale område.



Figur 1:
BOLD signaler under gjenkjenning av negative bilder i de 3 gruppene. HC= kontroll DD=SCZ*CUD (24)



Figur 2:
BOLD signaler
under gjen-
kjenning av
positive bilder i de 3
gruppene (24)

3.5 An fMRI Study of Neuronal Activation in Schizophrenia Patients With and Without Previous Cannabis Use (20)

I denne studien var formålet å undersøke om det foreligger forskjeller vedrørende hjerneaktivitet hos schizofrenipasienter med og uten historie med tidligere cannabis bruk. Studien kartla pasientenes evner til å aktivere “effort mode nettverket” under oppgaveløsning, og å nedregulere aktiviteten i det samme nettverket under hvile tilstand.

3.5.1 Materiale og metode:

26 pasienter med schizofreni deltok i studien. Disse ble delt i to grupper- en gruppe uten historie med tidligere cannabis bruk, og en gruppe med tidligere cannabis bruk.

Cannabisbruken ble evaluert ut ifra klinisk undersøkelse og strukturert psykiatrisk intervju samt spørreskjema som kartla rusbruken. Pasienter som oppga regelmessig cannabisbruk over minst 2 år, eller hyppig bruk over 6 måneder ble inkludert i gruppen pasienter med tidligere cannabisbruk. Nevrologisk sykdom, historie med hodeskade, hørselsforstyrrelser/nedsatt hørsel og stoffmisbruk (inkludert cannabis) i løpet av de siste 6 månedene var alle eksklusjonskriterier for deltakelse i studien.

Deltakerne ble skannet, ved hjelp av fMRI, mens de lyttet til ulike lyder gjennom hodetelefoner. Pasientene ble bedt om å rapportere den lyden de hørte best under hvert lydstimuli. For 2/3 av lydpresentasjonene ble de i tillegg bedt om å melde ifra om de hørte lyden fra høyre eller venstre øre. Eksperimentet vekslet mellom en fase hvor lydene ble presentert (ON-tilstand) og en fase med ingen stimuli (oppgavefri, OFF-tilstand). ON- og OFF-tilstandene ble presentert vekselvis. Kontrast ble brukt for å sammenligne endringen i cerebral aktivering mellom ON- og OFF- tilstandene.

Regioner av interesse (RIOer) ble valgt til å være supplementære motoriske områder area (SMA), fremre cingulate korteks (ACC) og precuneus (PC), da disse er nøkkelregioner i henholdsvis effort mode nettverket, og DMN (20).

3.5.2 Resultater:

Gruppen med tidligere cannabisbruk oppregulerte effort mode nettverket under ON-tilstanden, og nedregulerte DMN under OFF-tilstanden i en større grad sammenlignet med gruppen uten tidligere cannabisbruk.

ON-OFF kontrast= gjennomsnittet av aktivering som oppstår fra fMRI-bilder innhentet fra ON-tilstanden. OFF-ON kontrast= gjennomsnittet av aktivering som oppstår fra fMRI-bilder innhentet fra OFF-tilstanden.

ON- og OFF-tilstandene for hver gruppe pasienter ga følgende resultater:

1. Gruppen uten historie med tidligere cannabisbruk:
 - *ON-OFF kontrasten viste:*
signifikante clusterer i høyre øvre og venstre midtre temporale gyri, SMA, og høyre og venstre nedre parietale lapper.
 - *Den korresponderende OFF-ON kontrasten viste:*
clusterer i høyre PC, venstre ACC og som utstrakte seg inn til mediale orbitofrontale korteks.
2. Gruppen med tidligere cannabisbruk:
 - *ON-OFF kontrasten viste:*
clusterer i høyre øvre temporale gyri, venstre midtre temporale gyri, høyre SMA og som utstrakte seg inn til ACC og cerebellum.
 - *Den korresponderende OFF-ON kontrasten viste:*
clusterer i høyre mediale orbitofrontale korteks.

På den andre siden, når man sammenlignet begge gruppene fant man at det var gjenværende aktivering i ON-tilstanden for gruppen med tidligere cannabisbruk som man ikke fant hos gruppen uten historie med tidligere cannabisbruk. Motsatt var det gjenværende aktivering i OFF-tilstanden for gruppen uten cannabisbruk, i områder lokalisert til DMN, mens det hos gruppen med tidligere cannabisbruk ikke var noen gjenværende aktivering i denne tilstanden. Dermed viste pasientene som hadde tidligere brukt cannabis, økt aktivering i effort mode nettverk og redusert aktivering i DMN sammenlignet med gruppen uten cannabisbruk.

Intensiteten og utvidelsen av aktiveringen var mer uttalt for ON- tilstanden enn for OFF-tilstanden hos gruppen med tidligere cannabisbruk, mens det var motsatt hos den andre gruppen.

3.6 Processing of Social Emotion in Patients With Schizophrenia and Substance Use Disorder: An fMRI Study (11)

Dette er en studie som undersøker sosioemosjonell prosessering hos pasienter med schizofreni og samtidig rusmisbrukslidelse (SUD). Målet med studien var å utforske hva som ligger til grunn for eventuelle forskjeller ved den sosioemosjonelle prosesseringen mellom pasienter med schizofreni og SUD versus pasienter med schizofreni uten SUD, sett ved fMRI.

3.6.1 Materiale og metode:

Alle 23 deltakere var diagnostisert med schizofreni (SCZ). 12 av deltakerne hadde i tillegg SUD (siste 18 måneder) ifølge DSM-IV kriteriene for stoffmisbruk og avhengighet. I SCZ*SUD gruppen var to diagnostisert med kun alkohol, **fem med kun cannabis** og fem med både alkohol og cannabis.

Øvrige inklusjonskriterier var følgende:

- Ingen andre nevrologiske lidelser utenom SCZ og SUD.
- Ingen medisinske eller nevrologiske sykdommer
- Stabilisert med en eller flere antipsykotika
- I en måned før skanningen tok sted, brukte ingen av pasientene i gruppen SCZ*SUD rusmidler daglig/ofte.

Både menn og kvinner deltok i studien, og de to pasientgruppene samsvarte med hverandre hva angår alder, kjønn, debuttidspunkt for SCZ, antall år med utdanning og forbruk av tobakk gjennom livet.

Ved bruk av fMRI, ble BOLD signaler målt mens deltakerne så på filmutdrag som enten induserte en emosjonelt nøytral status (referanse) eller en negativ sosioemosjonell status (aktivering).

3.6.2 Resultater

Forskerne målte at SCZ*SUD gruppen hadde sterkere subjektiv emosjonell respons under visning av filmen, ved et selvrapportert skjema.

fMRI- resultater for SCZ*SUD:

- aktivering av loci i høyre mPFC (mediale prefrontale korteks)
- aktivering av loci i høyre supramarginale gyrus (en del av parietallappen)
- aktivering av loci i høyre øvre parietale korteks
- aktivering av loci i venstre mPFC.

fMRI- resultater for SCZ:

- aktivering i pons

Korrelasjonsanalyser viste en positiv korrelasjon mellom skår på Alkohol og Stoff bruk skala, og BOLD signal økning, hva gjaldt høyre øvre parietale korteks, og høyre fremre cingulate korteks (ACC).

3.7 Neural Correlates of the Affect Regulation Model in Schizophrenia Patients With Substance Use History: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study (12)

I denne studien undersøker Mancini- Marie et al. (2006) følgende:

- Om pasienter med schizofreni og en historie med rusbruk vil oppleve sterkere emosjonelle reaksjoner ved å se på negative bilder, sammenlignet med schizofrene som ikke har brukt rusmidler.
- Om schizofrenipasienter med pågående eller tidligere rusbruk vil vise økt aktivering i hjerneregioner involvert i prosesseringen av negative bilder/emosjoner.

3.7.1 Materiale og metode:

23 pasienter med schizofreni ble delt i to grupper; en gruppe på 12 pasienter med nåværende eller tidligere rusmisbrukslidelse (substance use, SU) og en gruppe på 11 pasienter uten rusbruk (SCZ). Alle pasientene var stabilisert med minst ett antipsykotikum. Øvrige inklusjonskriterier som for studie nr. (ref.). Pasienter i SU gruppen var diagnostisert med en eller flere av følgende SUDer: alkohol misbruk (n=2), alkoholavhengighet (n=3), **cannabis misbruk (n=4)**, **cannabisavhengighet (n=6)** og LSD misbruk (n=1). Disse pasientene hadde enten en nåværende SUD (siste 12 måneder, 8 deltakere) eller en tidligere SUD (4 deltakere).

BOLD signaler ble tatt opp og målt under presentasjonen av emosjonelt negativt ladede bilder og nøytrale bilder. Det var til sammen 88 bilder som ble vist til deltakerne.

3.7.2 Resultater

SU gruppen registrerte høyere grad av emosjonell opplevelse ved visning av de negative bildene, sammenlignet med SCZ gruppen. Dette var selvrapportert.

Ved presentasjon av de negative bildene, ble det hos SU gruppen identifisert følgende:

- aktivering av loci i mPFC, OFC og venstre amygdala.
- Aktivering nær signifikansnivå ble funnet spesielt i venstre putamen hva gjaldt ventrale striatum (VS).
- Signifikant aktivering av loci i venstre mPFC.

Hos SCZ gruppen ble det ikke identifisert noen signifikant aktivering målt ved fMRI, under presentasjonen av bildene.

I tillegg til de nevnte fMRI resultatene fant studien ut, ved korrelasjonsanalyser av SU gruppen, følgende:

- signifikant positiv korrelasjon mellom selvrapportert gradering av de negative bildene og økninger i BOLD signaler i OFC.
- positiv korrelasjon mellom venstre mPFC og høyre mPFC samt venstre OFC.
- positiv korrelasjon mellom venstre mPFC og putamen.

4 Diskusjon

4.1 Oppsummering av resultatene

Alle de 7 studiene jeg tok utgangspunkt i for å besvare problemstillingen min viste resultater som peker i retningen av at cannabis kan, hos personer med schizofreni, ha en bevarende effekt på funksjoner i hjernen som er viktige for både den kognitive evnen og de emosjonelle aspektene, som begge spiller en stor rolle for normal fungering av et individ.

Whitfield-Gabrieli et al. (2018) kom frem til at cannabis hadde positive effekter på deltakerne med schizofreni, i den forstand at det reduserte “hyperconnectivity” i “default mode nettverket” og økte den negative korrelasjonen mellom mediale prefrontale korteks, som er en del av DMN, og dorsolaterale prefrontale korteks, som er en del av “executive control network (ECN)”. Redusert hyperaktivitet i områder som er en del av DMN kan bidra til mindre tankeforstyrrelser og realitetsbrist (18). I tillegg vil økt negativ korrelasjon mellom DMN og ECN, altså forbedret evne til å slå av og på systemer i hjernen der det er nødvendig for å håndtere en spesifikk situasjon eller oppgave, bidra til bedre eksekutive funksjoner som arbeidsminneytelse, problemløsning og regulering av atferd (18).

Funnene til Whitfield- Gabrieli et al. (2018) understøtter funnene til Løberg et al. (2012) i deres studie av cannabiseffektene på schizofreni. **Løberg et al. (2012)** fant ut at de schizofrene som hadde brukt cannabis tidligere, viste større aktivering av «effort mode nettverket» og større deaktivering av «default mode nettverket», under oppgaveløsning (økt

negativ korrelasjon) sammenlignet med schizofrenideltakerne som ikke hadde brukt cannabis før. Dette funnet indikerer at de med schizofreni som er blitt eksponert for cannabis også her har bedre evner til å «slå på» og å «slå av» de regionene i hjernen som trengs for å løse en eksekutiv oppgave. Det er også nevneverdig at de schizofrene deltakerne som ikke hadde vært eksponert for cannabis tidligere, viste et mønster av aktivering i hjernen som lignet det man regner som et typisk schizofrent funn. På denne måten peker både studien av Whitfield-Gabrieli et al. (2018) og Løberg et al. (2012) at cannabis kan bidra til mindre svekkelse i cerebral funksjon hva gjelder viktige nettverk i hjernen som er nødvendige ved kognitive/eksekutive funksjoner.

S. Fischer et al. (2014) fant ut at cannabis forbedret den funksjonelle koblingen mellom regioner i belønningssystemet i hjernen hos de schizofrene som ble undersøkt. Dette kan bety at cannabisbruk hos schizofrene kan bidra til å redusere de negative symptomene og øke følelsen av glede, motivasjon og lyst hos de rammede av sykdommen.

Potvin et al. (2013) så, ved fMRI, at de schizofrene deltakerne som i tillegg hadde en cannabisbruklidelse (CUD) aktiverte regioner i hjernen likt det man fant hos de friske kontrollene. På denne måten kan man hevde at cannabis kan være en faktor som bidrar til mer normal hjerneaktivitet hos pasienter med schizofreni.

Bourque et al. (2013) fant ut at deltakerne med schizofreni (SCZ) og cannabismisbruk (CUD) hadde en bedre emosjonell hukommelse enn deltakerne med schizofreni som ikke hadde gått på cannabis. Ved fMRI så man at SCZ*CUD gruppen aktiverte flere regioner i hjernen, som også kontrollgruppen aktiverte, under oppgaveløsningen. Disse regionene har viktige oppgaver i prosessering av emosjoner og kognisjon (24). På denne måten kan man si at cannabismisbruk kan bidra til bedre funksjon i disse områdene hos pasienter som lider av schizofreni.

I studien fra **Potvin et al. (2007)** kom man frem til at schizofrenipasientene som samtidig hadde en rusmisbrukslidelse i større grad aktiverte regioner i hjernen som er involvert i sosial kognisjon. Man så at det var mer aktivitet i mediale prefrontale korteks hos rusmisbrukerne, og da tidligere studier har pekt på at hypoaktivitet i dette området bidrar til de negative symptomene og redusert kognitiv funksjon ved schizofreni (11), kan dette funnet understøtte påstanden om at cannabis kan være en bidragsyter til å bevare funksjonen til dette området hos pasienter som lider av schizofreni. I tillegg anga disse deltakerne selv en sterkere emosjonell respons, enn hva de med schizofreni uten rusmisbrukslidelse gjorde. Med disse

resultatene kan man si at sosioemosjonell prosessering er mindre svekket hos schizofrene pasienter som bruker rusmidler, enn de med schizofreni som ikke er rusmisbrukere.

Mancini- Marie et al. (2006) kom frem til at personer med schizofreni og rusmisbruk ble tydeligere mer påvirket av hva de så av bilder som var ment til å vekke negative følelser hos dem de ble presentert for. Dette ble observert ved fMRI- bildene som viste aktivering i mediale prefrontale korteks (mPFC), orbitofrontale korteks (OFC), amygdala og aktivering nær signifikantnivået i ventrale striatum (VS), hos deltakerne med schizofreni og rusmisbruk. Hos dem uten rusmisbruk var det derimot ingen signifikant aktivering i hjernen under observasjon av de negative bildene. Dette passer bra med at det i tillegg ble rapportert sterkere emosjonell opplevelse fra deltakerne som hadde brukt rus, enn de som ikke hadde gjort det.

4.2 Diskusjon av resultatene:

Disse resultatene gjør det enkelt å tro at cannabis er en god aktør for personer som er rammet av schizofreni. Resultatene indikerer at cannabis har en positiv effekt på de kognitive og emosjonelle funksjonene i hjernen. Likevel foreligger det flere elementer ved studiene som gjør det vanskelig å trekke en slik konklusjon, basert kun på fMRI-resultatene man fikk.

Det er nemlig slik at studien fra Whitfield-Gabrieli et al. (2018) også viste oss at inntaket av cannabis ikke forbedret arbeidsminnet, målt ved WAIS III, hos de schizofrene. Likeledes, så man i studien om mental rotasjon fra Potvin et al. (2013), at det var lik prestasjon under mental rotasjon oppgaven blant schizofrene uavhengig av om de var cannabismisbrukere eller ikke. Altså hadde ikke cannabisbruken en forbedrende effekt på den visuospatiale evnen eller arbeidsminneytelsen hos de med schizofreni som brukte stoffet, målt i praksis. Det var kun ved fMRI man kunne se mønstre av aktivering som pekte i mer normal retning hos schizofrenigruppene som inntok cannabis versus de syke som ikke gjorde det. Her kan man da stille seg spørsmålet om hvorvidt cannabis er effektivt for å bedre hjernefunksjoner hos schizofrene når man ikke kan måle bedret arbeidsminne eller forbedrede spatiale evner. Det er da også viktig å veie de negative effektene cannabis har på sykdommen, når man skal vurdere dens «positivitet» som er synlig ved bildediagnostiske metoder. Man kan hevde at studien av Whitfield- Gabrieli et al. (2018) ikke tar tidsperspektivet i betraktning, da cannabis kan ha en prestasjonsbedrende effekt på lengre sikt, men her vil studien av Potvin et al. (2013) igjen motsi dette da denne studien bruker personer med schizofreni som allerede har en cannabismisbrukslidelse som har pågått over lengre tid. Fremdeles så vi ikke bedre prestasjoner på mental rotasjon oppgaven av disse versus de schizofrene som var rusfrie.

I studien utført av Løberg et al. (2012) var det dessuten slik at schizofrenigruppen som hadde hatt et tidligere cannabisbruk hadde cannabisbruken startet før debut av psykose. Det var også slik at alderen for debuttidspunktet for sykdommen var lavere i denne gruppen sammenlignet med schizofrenigruppen som ikke hadde hatt et tidligere cannabisbruk. Av den grunn kan en stille seg spørsmålet om det var cannabis som medvirket og førte til utviklingen av sykdommen hos denne gruppen med tanke på at de ikke hadde utviklet sykdommen før de var eksponert for stoffet og at de hadde en yngre debutalder. Dersom det er tilfelle kan en trekke dette videre og hevde at grunnen til at schizofrenipasienter med cannabisbruk har mer bevarte kognitive og emosjonelle evner er at de i første omgang ikke ville utviklet schizofreni om de ikke hadde utsatt seg for cannabisbruk, og har da mildere symptomer og mer bevarte hjernefunksjoner selv etter at de utviklet sykdommen. De har med andre ord en midlere form for sykdommen da de ikke hadde utviklet den på naturlig vis. På den andre siden var det fire andre studier, nemlig begge studiene fra Potvin et al. (2013, 2007), studien fra Bourque et al. (2013) og den fra Mancini-Marie et al. (2006) som viste at debuttidspunktet for utviklingen av schizofreni var den samme for deltakerne med schizofreni uavhengig av om de hadde gått på cannabis eller ikke. Det samme gjaldt graden av symptomene de presenterte. Dette momentet kan potensielt tale mot at det er cannabis som har ført til utvikling av schizofeni hos cannabisbrukere og da «mildere» symptomer hos disse som gjør at de viser bedre resultater i disse studiene. Her vil dette igjen kunne trekke frem at cannabis faktisk kan ha en forbedrende og beskyttende effekt på visse hjernefunksjoner hos personer med schizofreni.

I studien fra Potvin et al. (2007) om sosioemosjonell prosessering og studien fra Mancini-Marie et al. (2006) ble det angitt sterkere emosjonelle opplevelser og respons fra deltakerne som hadde vært utsatt for rus kontra de som ikke hadde det. Denne rapporteringen er knyttet til en svakhet da den er basert på subjektivitet (subjektivrapportering). Det er derfor viktig å vurdere dette momentet godt før man kan påstå at det praktisk talt var snakk om sterkere emosjoner hos de schizofrene som hadde brukt rusmidler enn de schizofrene som ikke hadde gjort det.

4.3 Diskusjon av studienes materiale og metode:

Det var svakheter å finne i alle de 7 studienes materiale og metode for utførelse av studiene. Materiale som ble brukt i alle studiene var begrenset til et antall som gjør det utilstrekkelig å gjengi resultatene for store populasjoner, kun basert på hva man fant i studiene. Videre var de ulike metodene som ble brukt, knyttet til en viss grad av begrensning da enkelte metoder i seg

selv kan være vanskelig gjennomførbare og resultatene basert på relativitet fremfor reliabilitet.

4.3.1 THC-dosene:

Dosene THC som ble brukt i studien fra Whitfield-Gabrieli et al. (2018) samt i studien om effekten av cannabis på belønningssystemet i hjernen av S. Fischer et al. (2014) (15 mg THC tablett, 3,6% THC cannabis røyk) klassifiseres som relativt «lave» i forhold til hvilke doser som vanligvis brukes av cannabisbrukere (18). Det er dermed begrenset hva en kan si om effekten av cannabis ved schizofreni til tross for resultatene i denne studien, da dosene cannabis brukt her ikke gjenspeiler det som er populært brukt i «markedet». Likevel kan man utifra resultatene i denne studien hevde at det foreligger en mulighet for at cannabis ved lave doser kan gi positive effekter på både DMN og ECN, og at dette kan brukes i behandling/klinisk praksis. Videre studier som undersøker disse nettverkene i hjernen ved ulike doser (doseavhengig effekt) THC er dermed nødvendig for videre kartlegging av den virkelige effekten av cannabis på schizofreni.

4.3.2 Studienes deltakergrupper:

Det var alt fra 23 deltakere til 39 deltakere som var med i de ulike studiene jeg så på. Dette antallet deltakere utgjør en svakhet ved tolkning av resultatene da et slikt lavt antall med deltakere er langt ifra tilstrekkelig for å kunne gjengi resultater for en hel populasjon.

Studien av Whitfield-Gabrieli et al. (2018) og Fischer et al. (2014) inkluderte heller ikke en gruppe pasienter som bare led av schizofreni alene, uten cannabismisbruk. Derfor var det ikke her mulig å sammenligne fMRI-resultater mellom schizofrene med og uten cannabismisbruk, for å belyse eventuelle forskjeller cannabis kan ha medvirket til mellom disse to pasientgruppene. Et viktig moment her er at cannabismisbruk hos pasientene i studien kan ha ledet til et utgangspunkt ulikt det man kunne funnet hos pasienter som ikke har misbrukt cannabis, og det i sin tur kan ha ledet til resultatene man fikk. Dette var ikke mulig å sjekke opp i denne studien da vi manglet en gruppe med schizofreni uten cannabismisbruk (CUD) vi kunne sammenligne med. Videre var det heller ingen deltakergruppe som kun var rammet av cannabismisbruk, uten å i tillegg ha schizofreni. En slik deltakergruppe hadde gjort det enklere å kartlegge effekter av cannabis på en ellers frisk hjerne for å kunne vurdere og sammenligne dette mot cannabiseffekter på en «syk» (schizofren) hjerne.

I Potvin et al. (2013) sin studie om mental rotasjon og studien av Bourque et al. (2013) var det inkludert en gruppe pasienter med kun schizofreni, uten CUD. Dette er en styrke ved metoden i den forstand at man kan sammenligne de to schizofrenigruppene og på en bedre måte kartlegge forskjellene mellom de som bruker cannabis og de som ikke gjør det. Dette gjør det enklere å si hvilke effekter cannabis har på hjernen hos pasienter med schizofreni. I tillegg var kontrollgruppen betydelig større i disse studiene enn i studien av Whitfield-Gabrieli et al. (2018) og studien av S.Fischer et al. (2014). Men her også manglet vi en gruppe deltakere som kun hadde CUD. Likevel skal det her nevnes at alle deltakerne var menn og i en spesifisert aldersgruppe, noe som tilsier at resultatene i undersøkelsen ikke kan gjenspeiles for alle med schizofreni (kvinner), og resultatene i seg selv kan ha vært påvirket av kjønnet og alderen til pasientene.

Også i studien av Løberg et al. (2012) kan man ikke si med sikkerhet om resultatene man fant var normale varianter av aktivitet eller for øvrig hyperaktivitet hos deltakerne med schizofreni som hadde brukt cannabis da studien manglet en kontrollgruppe. Likeledes manglet det en gruppe med kun CUD til sammenligning også i denne studien.

På lik linje med Løberg et al. (2012) sin studie manglet det kontroller og grupper med kun rusmisbruk (SUD) i studien av Potvin et al. (2007) og studien fra Mancini-Marie et al. (2006). På den andre siden, gir tilstedeværelsen av en gruppe med kun schizofreni likevel et godt grunnlag for riktig tolkning av resultater i forhold til studien av Whitfield-Gabrieli et al. (2018) og studien av S.Fischer et al. (2014). I tillegg gjør det faktumet at det i studien fra Løberg et al. (2012), Potvin et al. (2007) og studien av Mancini-Marie et al. (2006) er inkludert både menn og kvinner i studien, resultatene mer dekkende og gjenspeilende for større populasjoner enn hva tilfelle er i studien om mental rotasjon (2013) og studien fra Bourque et al. (2013).

4.3.3 Bruk av andre rusmidler:

Det er likevel viktig å påpeke at i studien om sosiale emosjoner av Potvin et al. (2007) og studien fra Mancini-Marie et al. (2006) om affektregulering var deltakerne ikke kun cannabismisbrukere men generelle rusmisbrukere. I studien fra Mancini-Marie et al. (2006) kan resultatene derfor også være påvirket av andre stoffer enn cannabis alene, eller de kan skyldes kun andre stoffer og ikke cannabis overhodet. Dette på grunn av at deltakerne i denne studien ikke kun var cannabismisbrukere men også misbrukere av andre stoffer. Aktiviteten man så i hjernen hos schizofrenipasientene med rusmisbruk kan være en følge av inntaket av

rusmidler da de undersøkte områdene i hjernen likeledes er involvert i avhengighetsprosessen (12). Altså var det man fant i studien til Mancini-Marie et al. (2006) en overaktivering eller lett aktivering grunnet ruspåvirkning på hjernen, men som likevel ikke er normal. Det er heller ikke mulig å med sikkerhet vite dette eller å skille mellom hvilke effekter på hjernen som skyldes hva, da studien mangler kontrollgrupper og grupper som kun er rusmisbrukere men ikke schizofrene. Til tross for dette kunne disse studiene tas med og brukes ved eksaminering av cannabiseffektene på schizofreni da det uavhengig av de ulike psykoaktive substansene er det felles for dem at de akutt øker dopamin frigjøring i det mesokortikolimbiske systemet (12). Dessuten var det i studien fra Potvin et al. (2007) fem deltakere som bare gikk på cannabis. I tillegg ble det gjort subanalyser av schizofrenigruppen som kun misbrakte cannabis og schizofrenigruppen som misbrakte både alkohol og cannabis for å vurdere om det forelå forskjeller i aktiveringer av hjernen relatert til hvilke type stoffer man misbrakte. Man så da at begge gruppene viste lignende mønster av cerebral aktivering i mediale prefrontale korteks og parietale korteks (11). Dette gjør resultatene for denne studien brukbare for å si noe om cannabiseffektene på schizofrene personer. Videre unngikk man akutte, forbigående effekter av rusmidler, inkludert cannabis, da det i begge disse studiene var et inklusjonskriterie at deltakerne i en måned før skanningen tok sted, ikke brukte rusmidler i nevneverdig grad.

I studien av Løberg et al. (2012) var rusmisbruk, inkludert cannabis, i løpet av de siste 6 månedene før undersøkelsen, et eksklusjonskriterie for deltakelse i studien. Dette luker ut for at resultatene vi har fått skyldes akutt påvirkning av annen rus. Det at også cannabis i løpet av de siste 6 månedene var forbudt, og at studien så på tidligere bruk, og ikke nåværende bruk, gjør at man unngår resultater som skyldes akutt og forbigående cannabiseffekt grunnet pågående bruk. Dette gjør det enklere å kartlegge hvilke effekter cannabis har på lengre sikt i hjernen. Også Mancini-Marie et al. (2013) var i stand til å kartlegge ruseffektene på lengre sikt da det ikke kun inkluderte pasienter som hadde et nylig rusmisbruk men også de som har hatt rusmisbruk tidligere.

Jeg vil si at de to studiene som i best grad potensielt sett var i stand til å identifisere cannabiseffekter alene var studien av Potvin et al. (2013) om mental rotasjon og studien fra Bourque et al. (2013). Grunnen til dette er at schizofrenideltakerne som hadde cannabisbruklidelse (CUD), misbrakte ingen andre psykoaktive stoffer (ikke tobakk, ikke alkohol eller annet). Dette luker ut for at resultatene man fikk i studien kan skyldes annen type rusmisbruk. For det er nemlig slik at tobakk også kan påvirke ulike funksjoner i hjernen som

var sentrale i studiene, som DMN funksjonen (18) og dette må tas i betraktning når man skal tolke resultatene.

I studien av Whitfield-Gabrieli et al. (2018) var det tillatt med historie med annen rusbruk (9 av 12 av deltakerne med schizofreni). Også S.Fischer et al. (2014) sin studie inkluderte 9 av 12 schizofrene som hadde en daværende eller tidligere rusmisbruk lidelse annen enn cannabis.

4.3.4 Behandling med antipsykotika:

Alle de schizofrene deltakerne i studiene stod på behandling med antipsykotika. Dette kan i seg selv ha hatt betydning for resultatene man fikk, og det kan da bli en utfordring å skille mellom hvilke effekter som skyldes cannabispåvirkningen alene og hvilke som kan skyldes behandling med antipsykotika eller kombinasjonen mellom både antipsykotika og misbruk av cannabis. Også heterogenitet i typen antipsykotisk medikamentell behandling kan gjøre det utfordrende å klassifisere resultatene etter hva de kan skyldes og være påvirket av. Likevel er det nevneverdig at lignende forandringer/unormaliteter som man så hos schizofrenideltakerne før intervensjonen med cannabis i studien fra Whitfield-Gabrieli et al. (2018), hva gjelder DMN «functional connectivity», har blitt observert hos pasienter som ikke går på medisiner, i tidligere studier som er utført (18). I tillegg har S.Fischer et al. (2014) også tatt i betraktning andre studier som har vist at schizofrenipasienter som ikke står på antipsykotika også har svekket aktivering av belønningssystemet (5). Dette gjør det mulig å påstå at vi i disse to studiene hadde hatt et likt utgangspunkt uansett om de schizofrene som deltok ikke stod på antipsykotika.

4.4 Diskusjon av denne litteraturstudiens metode:

I mitt søk etter studier for bruk i min litteraturstudie brukte jeg en enkelt database. Det kan være flere andre databaser som omfatter relevante studier jeg ikke har fått med meg i min studie. Jeg valgte PubMed da denne sannsynligvis omfatter det meste av medisinsk litteratur jeg var på utkikk etter. Likevel er det flere begrensninger knyttet til søket mitt og som må tas i betraktning når jeg tolker resultatene jeg fant og besvarer problemstillingen jeg hadde.

Mitt søk begrenser seg til cannabisbruk og schizofreni. Schizofreni er bare en av mange former for psykose som kan ramme en utsatt person, og for å få et mer dekkende bilde av hva slags effekt rusmidler, her cannabis, kan ha på denne typen lidelse er det viktig å kartlegge andre former for psykoser og psykiske lidelser også. Videre er det slik at cannabis bare er et av mange rusmidler som tas i bruk og som affiserer hjernen på ulike vis. Da rusmisbrukere

ofte ikke bare er brukere av ett stoff men gjerne flere, bør man likeledes se på andre rusmidler og deres effekter på psykoser, her schizofreni, og ikke kun begrense seg til ett rusmiddel, for å få et bredere og sterkere grunnlag for den egentlige effekten av dette på hjernen hos personer som er rammet av schizofreni.

Videre var studien min fokusert på den kognitive evnen og de emosjonelle aspektene ved hjernen. Før en med sikkerhet kan legge frem effektene av cannabis på hjernen hos personer med schizofreni bør man utforske andre elementer og funksjoner i hjernen, og vurdere på hvilken måte disse affiseres av cannabisbruk.

Det finnes også flere undersøkelsesmetoder som i dag tas i bruk for å utforske ulike funksjoner i hjernen hos personer som er rammet av psykisk sykdom. Blant disse er nevropsykologisk testing, «diffusion tensor imaging (DTI)», CT-skanning med flere. Min studie er kun basert på funksjonell magnetresonanstomografi og forteller om det man kan se ved bruk av denne metoden alene. Dette er i seg selv ikke dekkende nok til å gi et godt nok grunnlag for vurdering av de virkelige effektene av cannabis på funksjoner i hjernen ved schizofreni. Det er dermed nødvendig å kartlegge flere studier som tar i bruk andre metoder til å finne ut av effekten av rusmiddelet hos personer som lider av schizofreni.

4.5 Konklusjon:

Flere fMRI- studier av kognitive og emosjonelle funksjoner i hjernen ved schizofreni peker i retningen av at rusmiddelet cannabis kan ha en beskyttende og bevarende effekt. Funksjonell magnetresonanstomografi viser at personer med schizofreni og samtidig cannabismisbruk i større grad aktiverer regioner i hjernen som er knyttet til kognisjon og emosjoner og som ligner aktiviteten man ser hos friske personer, sammenlignet med schizofrene som ikke bruker cannabis. Likevel er det viktig å vurdere andre effekter av cannabis, som ikke kun begrenser seg til visse funksjoner i hjernen, samt doseavhengig effekt av THC, når en skal klargjøre hvorvidt cannabis har en positiv eller negativ effekt. Det er nødvendig med flere studier som kartlegger cannabiseffektene på psykisk sykdom ved bruk av et større verktøy og som ser på flere aspekter ved hjernen som cannabis kan ha en effekt på.

Litteraturliste:

1. Folkehelseinstituttet/BMJ Hni. Schizofreni 2019 [Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/psykiske-lidelser/schizofreni>.
2. Malt U. Schizofreni 2019 [Available from: <https://sml.snl.no/schizofreni>.
3. AS Nh. Schizofreni, en oversikt 2020 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/schizofreni/schizofreni-oversikt/>.
4. ELIZABETH A. KENSINGER SC. Memory enhancement for emotional words: Are emotional words more vividly remembered than neutral words? 2003 [Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.3758/BF03195800.pdf>.
5. Fischer AS, Whitfield-Gabrieli S, Roth RM, Brunette MF, Green AI. Impaired functional connectivity of brain reward circuitry in patients with schizophrenia and cannabis use disorder: Effects of cannabis and THC. Schizophr Res. 2014;158(1-3):176-82.
6. Schultz W. Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. Physiol Rev. 2015;95(3):853-951.
7. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018;16(1):7-17.
8. Malt U. Kognitive funksjoner 2019 [Available from: https://snl.no/kognitive_funksjoner.
9. Billeke P, Aboitiz F. Social cognition in schizophrenia: from social stimuli processing to social engagement. Front Psychiatry. 2013;4:4.
10. SHLOMO HARELI BP. What's Social About Social Emotions? 2008 [Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-5914.2008.00363.x>.
11. Potvin S, Mancini-Marie A, Fahim C, Mensour B, Stip E. Processing of social emotion in patients with schizophrenia and substance use disorder: an fMRI study. Soc Neurosci. 2007;2(2):106-16.
12. Mancini-Marie A, Potvin S, Fahim C, Beauguard M, Mensour B, Stip E. Neural correlates of the affect regulation model in schizophrenia patients with substance use history: a functional magnetic resonance imaging study. J Clin Psychiatry. 2006;67(3):342-50.
13. Wayne H. Cannabis use and psychosis 1998 [Available from: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/sites/default/files/ndarc/resources/T.R%20055.pdf>.
14. Jørgen Gustav Bramness ESD. Cannabis 2020 [Available from: <https://sml.snl.no/cannabis>.
15. Rustelefonen. Cannabis - hva er hasj og marihuana? 2018 [Available from: https://www.ung.no/rusmidler/1475_Cannabis_%E2%80%93_hva_er_hasj_og_marihuana.html.
16. Arne Borthne JT. fMRI 2019 [Available from: <https://sml.snl.no/fMRI>.
17. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(1):253-8.
18. Whitfield-Gabrieli S, Fischer AS, Henricks AM, Khokhar JY, Roth RM, Brunette MF, et al. Understanding marijuana's effects on functional connectivity of the default mode network in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorder: A pilot investigation. Schizophr Res. 2018;194:70-7.
19. Ulrik Malt PA. Eksekutive funksjoner 2018 [Available from: https://snl.no/eksekutive_funksjoner.
20. Loberg EM, Nygard M, Berle JO, Johnsen E, Kroken RA, Jorgensen HA, et al. An fMRI Study of Neuronal Activation in Schizophrenia Patients with and without Previous Cannabis Use. Front Psychiatry. 2012;3:94.
21. Potvin S, Bourque J, Durand M, Lipp O, Lalonde P, Stip E, et al. The neural correlates of mental rotation abilities in cannabis-abusing patients with schizophrenia: an FMRI study. Schizophr Res Treatment. 2013;2013:543842.
22. Svartdal F. Spatial evne 2020 [Available from: https://snl.no/spatial_evne.

23. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? 2014 [Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.12703>].

24. Bourque J, Mendrek A, Durand M, Lakis N, Lipp O, Stip E, et al. Cannabis abuse is associated with better emotional memory in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res.* 2013;214(1):24-32.