

Skubel Tomasz, Czarnota Jakub, Dobrzyński Michał, Kopystecka Agnieszka, Koziol Iona, Drozd Małgorzata, Rybak Natalia, Patryn Rafał. The use of cannabinoids in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder - a review of the latest literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):1092-1099. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.093> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.093> <https://zenodo.org/record/7021177>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 25.08.2022.

The use of cannabinoids in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder - a review of the latest literature

Zastosowanie kannabinoidów w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej- przegląd najnowszego piśmiennictwa

Tomasz Skubel

<https://orcid.org/0000-0001-7572-401X>

tomasz.wojciech.skubel@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Jakub Czarnota

<https://orcid.org/0000-0003-2783-0349>

lek.jakub.czarnota@interia.pl

Specialist Hospital In Radom of the name Tytus Chałubiński, Adolfa Tochtermana 1, 26-610 Radom

Michał Dobrzyński

<https://orcid.org/0000-0002-1416-6568>

mdobrzyski4@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Agnieszka Kopystecka

<https://orcid.org/0000-0003-0740-8394>

aga.kopystecka@gmail.com

Students' Scientific Group on Medical Law at the Department of Humanities and Social Medicine, Medical University of Lublin

Iona Koziol

<https://orcid.org/0000-0003-3154-5356>

ilona.koziol9@gmail.com

Students' Scientific Group on Medical Law at the Department of Humanities and Social Medicine, Medical University of Lublin

Małgorzata Drozd

<https://orcid.org/0000-0002-0710-2451>

drozd.malg@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Natalia Rybak

<https://orcid.org/0000-0003-1437-7661>

natalia.rybcia@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Medicine, Medical University of Lublin

dr hab. n. o zdr. Rafał Patryn

<https://orcid.org/0000-0003-0022-5413>

rafal.patryn@umlub.pl

Department of Humanities and Social Medicine, Medical University of Lublin

Abstract

Introduction: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common problem in adolescents and adults around the world. ADHD is particularly characterized by inattention, impulsiveness and hyperactivity, and in order to deal with these problems, patients often resort to other methods of treatment in addition to classic pharmacotherapy. Increasing numbers of ADHD patients are self-medicating with cannabis, despite the lack of specific evidence on its efficacy and safety.

Aim of the study: The purpose of this study was to review the most recent available literature on the use of cannabidiol in the treatment of ADHD. For this purpose, PubMed and scopus databases were reviewed. The phrase "cannabidiol and ADHD" was used in the database search. After reviewing the titles and abstracts, 15 articles and articles cited in them were obtained and analyzed in detail.

Results: Cannabinoids are reported to have pharmacological anxiolytic, neuroprotective, antidepressant, antipsychotic and hypnotic effects. Single-case studies of patients treated with them show that cannabinoids reduced hyperactivity, improved focus and control of impulsive behavior. Patients also reported side effects of cannabis use, the most common being mild short-term memory problems, dry mouth, sleepiness, and occasional experiences of constant thirst and greater forgetfulness. Most of the acute side effects were related to neuropsychiatric symptoms and were associated with cardiac sympathomimetic effects

Conclusion: There is evidence for the effects of cannabinoids on ADHD symptoms as well as the influence of the cannabinoid system on involvement in neurological and psychiatric disorders. However, more controlled clinical trials are needed to determine the effect of cannabis use on ADHD symptoms and the norms of its use in this indication.

Keywords

cannabidiol, ADHD, literature review

Wstęp

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest uznawany za istotny problem występujący na całym świecie ze względu na wczesne pojawienie się objawów chorobowych, silne powiązania z późniejszym wystąpieniem i utrzymywaniem się zaburzeń wtórnych, a także ich obecności w dorosłości i silny wpływ na upośledzenie pełnienia ról społecznych przez całe życie. ¹⁻³ ADHD cechuje szczególnie nieuwaga, impulsywność i nadpobudliwość ⁴. Doprowadza to do zaburzenia prawidłowego dojrzewania i utrzymania

funkcji życiowych mózgu, co ma wpływ na rozwój pourodzeniowy dziecka. Przyczyną takiego upośledzenia mogą być mutacje genetyczne bądź urazy środowiskowe, w tym środki farmakologiczne stosowane klinicznie w czasie ciąży.⁵ ADHD jest zaliczane do zaburzeń neurorozwojowych, którego etiologia nie została jeszcze dokładnie poznana.⁶ Takie zaburzenia w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego obejmują upośledzenie kilku układów neuromodulatorów.⁵ Dopamina (DA) i noradrenalina (NA), które są syntetyzowane z L-DOPA, odgrywają istotną rolę w skupianiu uwagi i koncentracji, odpowiadają za motywację, czujność oraz zachowania związane z nagrodą. Leki które używa się do leczenia ADHD wpływają zatem zarówno na układ DA, jak i NA.⁶ Najpowszechniej stosowanymi środkami leczniczymi w terapii są psychostymulanty, najczęściej metylofenidat.⁷ Coraz większa liczba pacjentów z ADHD samodzielnie rozpoczyna leczenie konopiami indyjskimi, pomimo braku konkretnych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ich stosowania.⁸ Według badań dotyczących neurobiologii ADHD, w regulacji przekazywania dopaminergicznego, którego zaburzenie ma potencjalny wpływ na powstawanie tej choroby, bierze udział zarówno układ dopaminergiczny jak i endokannabinoidowy.

Istnieją pewne dowody na temat wpływu składników układu endokannabinoidowego na ADHD.⁷ Konopie indyjskie to rośliny produkujące fitozwiązki, do głównych substancji psychoaktywnych zalicza się delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) i kannabidiol (CBD), które mają częściowo antagonistyczne działanie.⁴ CBD i THC są też najlepiej zbadanymi kannabinoidami i oba oddziałują z receptorami endokannabinoidowymi w różnych tkankach ludzkich.⁹ THC może zmieniać nastrój, odczucia, percepcję, napięcie, apetyt i ból natomiast CBD wykazuje właściwości przeciwłękowe, przeciwpsychotyczne, neuroprotektoryjne, przeciwzapalne i przeciwwymiotne.⁴ Syntetyczne kannabinoidy (SC) stanowią największą grupę nowych substancji psychoaktywnych, które zostały opracowane w celu naśladowania działania (-)-trans- Δ^9 -tetrahydrokannabinolu (THC), które jest głównym psychoaktywnym składnikiem naturalnej marihuany, wykazując powinowactwo do receptorów kannabinoidowych.¹⁰ Medyczne zastosowanie kannabinoidów zyskuje w ostatnim czasie coraz większą uwagę, a CBD jest obecnie badany jako alternatywa leczenia także schizofrenii, lęku czy też epilepsji.^{11,12}

Materiały i metoda

Celem pracy był przegląd najnowszej dostępnej literatury dotyczącej stosowania kannabidiolu w leczeniu ADHD. W tym celu dokonano przeglądu baz PubMed i Google Scholar. Do przeszukania bazy danych użyto wyrażenia „kannabidiol i ADHD”. Kryteria wyszukiwania to: wszystkie otwarte, 2 lata, język angielski. Artykuły wyszukane elektronicznie zostały poddane analizie pod kątem kwalifikowalności względem tytułu i streszczenia. Następnie zostały usunięte duplikaty, potencjalnie zgodne artykuły były dalej czytane w całości. Analizy dokonało dwóch niezależnych badaczy. Podczas pierwszej identyfikacji, uzyskano łącznie 64 artykuły. Po usunięciu duplikatów a także spełnieniu kryteriów uzyskano 29 artykułów, z czego włączono do przeglądu 15 prac oraz poddano analizie dane bibliograficzne.

Wyniki

Układ kannabinoidowy

Kannabinoidom przypisuje się farmakologiczne działanie przeciwłękowe, neuroprotektoryjne, przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i nasenne dzięki fitozwiązkom powszechnie występującym w konopiach.¹⁷ Na podstawie badań dotyczących związków kannabinoidowych, takich jak Δ^9 - THC, odkryto, że psychoaktywne substancje w *Cannabis sativa* wpływają na specyficzne receptory,

które wchodzą w skład układu endokannabinoidowego (ECS). ECS składa się z dwóch podtypów receptorów: CB1R, CB2R, ich endogennych ligandów endokannabinoidów (eCB), enzymów do syntezy i degradacji endokannabinoidów oraz systemu transportu zwrotnego^{7,13}. Pojawiły się nowe doniesienia na temat rozszerzonego ECS — endokannabinoidomu (eCBome), który jest szeroko rozpowszechniony w całym organizmie. W mózgu ECS stanowi lipidowy system sygnalizacyjny, którego aktywność jest najbardziej zauważalna we wczesnych stadiach rozwoju mózgu i może mieć wpływ na modulowanie zachowań. Te doniesienia mogą wskazywać na rolę ECS w zaburzeniach neurologicznych i psychiatrycznych, na przykład w chorobie Parkinsona, lęku, depresji, schizofrenii czy zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi⁷. W badaniach genetycznych wykazano korelację między genem receptora kannabinoidowego a ADHD, lecz dowiedzenie obecności związku między endokannabinoidami, a ADHD często pochodzi z modeli przedklinicznych, co wymaga dokładniejszych badań¹⁴. Istnieją także dowody na występowanie interakcji między konopiami indyjskimi, a ADHD w obrębie hipokampa i robaka mózdzku. Aktywacja tych struktur w badaniach obrazowych była opisywana jako wyższa u osób używających konopi indyjskich w porównaniu z osobami nie używającymi, jednak tylko w grupach osób bez stwierdzonej ADHD¹⁵. W interakcje z endokannabinoidami może wchodzić kilka innych neuroprzekazników, takich jak glutaminian, kwas γ -aminomasłowy i N-metylo-D-asparaginian, a także receptory CB2, co może mieć wpływ w modulacji impulsywności^{13,16}. Coraz więcej dowodów wskazuje na istotną rolę ECS w regulacji funkcjonowania poznawczego i behawioralnego, sugerując jego potencjał terapeutyczny w leczeniu chorób psychiatrycznych¹⁶.

Problemy z potwierdzeniem skuteczności konopii indyjskich

Jak dotąd dysponujemy ograniczoną bazą dowodową dotyczącą skuteczności stosowania konopi indyjskich w leczeniu schorzeń neurologicznych^{11,18}. Ten problem może się utrzymywać ze względu na trudności w prowadzeniu randomizowanych i kontrolowanych badań z zastosowaniem konopi oraz istotną zmiennością ich odmian. Istnieje ponad 489 substancji z odrębnymi związkami z liści i szczytowych kwiatów roślin konopi, w tym co najmniej 120 różnych fitokannabinoidów i innych jednostek, takich jak flawonoidy i terpeny, a odmiany te wykazują istotne różnice w działaniu terapeutycznym. Nawet w obrębie danej odmiany już same warunki glebowo-klimatyczne oraz inne techniki uprawy mogą wpływać na jej składniki bioaktywne. Co więcej, droga podawania konopii zmienia farmakokinetykę i działanie terapeutyczne substancji zawartych w konopi⁸. W Finlandii mimo, że stosowanie medycznej marihuany jest prawnie dozwolone, istnieje problem ze znalezieniem lekarzy chętnych do jej ordynowania pacjentom. Do barier rozpowszechnienia konopi można zaliczyć także wysoką cenę leku oraz niespójności w zakresie refundacji związków kannabinoidowych¹⁴. W Izraelu, gdzie marihuana lecznicza jest dozwolona w pewnych wskazaniach terapeutycznych, to lekarz decyduje o miesięcznej dawce konopii, we współpracy z pacjentem uzgadnia drogę podania, zaś ostateczna decyzja o wyborze odmiany konopii należy do pacjenta. W związku z tym stosowanie dawek kannabinoidów lub terpenoidów nie jest ściśle kontrolowane. Każdy pacjent przechodzi osobisty proces prób i błędów, aby znaleźć odmianę lub kombinację odmian, która najlepiej odpowiada jego potrzebom terapeutycznym. Co ważne, wytyczne dotyczące dawkowania i sposobu podania są jedynie zaleceniami i nie są skrupulatnie egzekwowane¹⁸. Taki sposób włączenia kannabinoidów do leczenia ADHD może nieść pewne niebezpieczeństwo dla pacjenta i trudności w dowiedzeniu skuteczności tych substancji.

W wielu badaniach podkreśla się konieczność prowadzenia dalszych analiz nad skutecznością kannabinoidów w leczeniu ADHD, szczególnie jeśli chodzi o ustalenie zależności dawka - działanie. Potrzebne są większe badania, które wymagałyby próby około

100 pacjentów lub więcej, oraz dłuższy okres obserwacji wynoszący 3–6 miesięcy¹¹. Może mieć to istotne znaczenie, ponieważ wielu pacjentów podejmuje indywidualnie próby leczenia się „na własną rękę” nielicencjonowanymi produktami zawierającymi kannabinoidy^{17,19}.

Pozytywne wyniki stosowania

Z badania Mansell H et al. przedstawiającego przypadek 23 letniego pacjenta z ADHD i zaburzeniami lękowymi wynika, że włączenie kannabinoidów jako dodatek do leczenia klasycznego metylofenidatem, pregabalina, fluoksetyną i klonidyną, poprawił w jego ocenie zdolność do utrzymywania koncentracji i wykonywania zadań efektywniej. Odkąd regularnie zażywał konopie indyjskie, znalazł i utrzymał udane zatrudnienie w pracy. Poprawa w zakresie objawów i jakości życia była opisywana przez każdego z pacjentów w badaniu Mansell H et al. Także wszyscy 3 pacjenci doświadczyli poprawy w przeprowadzonym, ustandaryzowanym badaniu zdrowia psychicznego. W skali PHQ-9, która mierzy depresję, zaobserwowano że wyniki poprawiły się o 8–22 punktów (30–81%). Przebadani pacjenci za zgodą swojego lekarza stosowali doustny olej kanabidiolowy CBD:THC (20:1), który pochodził ze źródła medycznego⁸.

U fińskiego pacjenta z ADHD stosującego konopie lecznicze, lekarz prowadzący w oświadczeniu złożonym firmie produkującej preparaty z kannabinoidami (Bedrocan®) opisywał pozytywny wpływ na objawy ADHD pacjenta, zmniejszając nadpobudliwość, poprawiając skupienie i kontrolę impulsów oraz dając lepszą tolerancję na frustrację¹⁴.

W randomizowanym badaniu obejmującym grupę 30 pacjentów z ADHD, którzy prezentowali objawy zarówno w dzieciństwie jak i w życiu dorosłym badano wpływ stosowania konopi na sprawność poznawczą, poziom aktywności, objawy behawioralne ADHD i labilność emocjonalną. Stosowano preparaty Sativex Oromucosal Spray, gdzie każde 100 mikrolitrów aerozolu zawierało 2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (Δ^9 -THC) i 2,5 mg kannabidiolu (CBD). Część grupy przyjmowała placebo. W grupie przyjmującej preparaty kannabinoidowe zaobserwowano istotną poprawę w zakresie nadpobudliwości/impulsywności, jak również tendencję poprawy nieuwagi i chwiejności emocjonalnej. Jednak wyniki te nie osiągnęły istotności po zastosowaniu wielokrotnych testów. Poprawa w zakresie nadaktywności/impulsywności lub braku uwagi może być związana z przeciwłękowym działaniem CBD i Δ^9 -THC, które stwierdza się po podaniu zdrowym osobnikom. Ogólne uspokajające działanie marihuany mogło prowadzić do zmniejszenia uczucia niepokoju i impulsywnego zachowania u dorosłych z ADHD. Pozytywnym wynikiem badania był brak jakiegokolwiek negatywnego wpływu na sprawność poznawczą po zastosowaniu tych preparatów. Odkrycie, że Sativex nie ma negatywnego wpływu na wydajność poznawczą w ADHD, jest zaskakujące, biorąc pod uwagę, że używanie konopi jest ogólnie związane z zaburzeniami funkcji poznawczych¹¹. W badaniu Holly Mansell et al. opisującym 3 pacjentów z ADHD, którzy dodali konopie indyjskie do swojego schematu leczenia, doświadczyli pozytywnych efektów terapeutycznych. Poprawa w zakresie objawów i jakości życia była znaczna, na przykład zdolność do kontrolowania emocji lub uzyskania i doskonalenia się w nowej, bardziej odpowiedzialnej pracy⁸.

Badania obserwacyjne wskazują, że konopie indyjskie mogą poprawić radzenie sobie z objawami ADHD i zmniejszyć skutki uboczne stosowanej farmakoterapii. Konopie mogą również stanowić substytut alkoholu i nielegalnych narkotyków, po które osoby cierpiące na ADHD sięgają częściej.^{10,13}

Negatywne skutki stosowania

Leki które są obecnie stosowane w leczeniu ADHD należą do substancji, które przez pacjentów bywają regularnie przedawkowywane. Podobnie należy wziąć pod uwagę możliwość przyjmowania zbyt dużej ilości preparatu Sativex (kannabinoidów) i rozwoju tolerancji¹¹. W badaniu dotyczącym nadużywania takich substancji dowiedziono, że w przypadku małej dawki substancji czynnej nie stwierdzono większego ryzyka

przedawkowywania niż placebo, jednak wyższe dawki wykazywały większe ryzyko nadużyć niż placebo²⁰. Sativex może zatem nieść ryzyko nadużycia u dorosłych pacjentów z ADHD.

Pacjenci zgłaszali łagodne skutki uboczne używania konopi indyjskich - problemy z pamięcią krótkotrwałą, suchość w ustach i senność, sporadyczne doznania ciągłego pragnienia i większego zapominania, apatii oraz zmienione poczucie czasu⁸. Większość poważnych skutków ubocznych dotyczyło objawów neuropsychiatrycznych i dawało efekty sympatykomimetyczne. W innych badaniach zaobserwowano między innymi ciężkie halucynacje, psychozy, lęki, myśli samobójcze, samookaleczenia i somatyczne skutki uboczne, takie jak udary lub zawały serca. Dodatkowo dowiedziono, że syntetyczne kannabinoidy powodują euforię, antynocycę, problemy z koncentracją, zmienioną percepcję i upośledzenie pamięci. Do takich objawów ubocznych najczęściej dochodziło w przypadkach stosowania syntetycznych kannabinoidów nieznanego pochodzenia¹⁰.

Wyniki włoskiego badania retrospektywnego dowodzą, że stosowanie THC jest szeroko związane z możliwością wystąpienia psychozy, paranoi i agresywnych zachowań, zwłaszcza u osób stosujących przewlekłe te substancje. Wystąpienie takich objawów wydaje się być jeszcze większe u osób z ADHD, ponieważ mogą oni być bardziej podatni na działanie konopi ze względu na nasilenie już istniejących u nich deficytów neuropoznawczych. W przypadku długotrwałego stosowania kannabinoidów możemy obserwować zahamowanie układu dopaminergicznego, zmniejszenie napędu motywacyjnego, co może prowadzić do późniejszego zubożenia funkcji wykonawczych, takich jak planowanie czy zapamiętywanie krótkoterminowe. Pacjenci z ADHD mogą zatem odnieść pozytywne skutki po zastosowaniu kannabinoidów, chociaż długoterminowe efekty ostatecznie mogą doprowadzić do pogorszenia objawów związanych z ADHD¹⁶. Z badania Rasmussen J. et al. wynika, że wpływ ADHD na rozwój ośrodkowego układu nerwowego wydaje się mieć większe znaczenie na zachowania behawioralne związane z impulsywnością niż ekspozycja na konopie indyjskie¹⁵.

Podsumowanie

Dostępne piśmiennictwo sugeruje potencjalny wpływ kannabinoidów na objawy ADHD, a także znaczenie układu kannabinoidowego w zaburzeniach neurologicznych i psychiatrycznych. Zauważono jednak wyraźną potrzebę większej ilości kontrolnych prób klinicznych, aby określić znaczenie używania konopi indyjskich na objawy ADHD. Z pojedynczych badań można podejrzewać pozytywne skutki stosowania konopi indyjskich w leczeniu ADHD, ale brak norm stosowania i różnorodność preparatów może nieść ze sobą poważne działania niepożądane u pacjentów.

Contribution of authors:

Tomasz Skubel - study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision;

Michał Dobrzyński - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Jakub Czarnota - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Małgorzata Drozd - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Ilona Kozioł – acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Natalia Rybak - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Agnieszka Kopystecka - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

References

1. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Attention Deficit Hyperact Disord* 2016 91. 2016;9(1):47-65. doi:10.1007/S12402-016-0208-3
2. Cawkwell PB, Hong DS, Leikauf JE. Neurodevelopmental Effects of Cannabis Use in Adolescents and Emerging Adults with ADHD: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2021;29(4):251-261. doi:10.1097/HRP.0000000000000303
3. Reale L, Bartoli B, Cartabia M, et al. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(12):1443-1457. doi:10.1007/S00787-017-1005-Z
4. Hoch E, Niemann D, von Keller R, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(1):87-105. doi:10.1007/S00406-019-00984-4
5. Saad AK, Akour A, Mahboob A, AbuRuz S, Sadek B. Role of Brain Modulators in Neurodevelopment: Focus on Autism Spectrum Disorder and Associated Comorbidities. *Pharm* 2022, Vol 15, Page 612. 2022;15(5):612. doi:10.3390/PH15050612
6. Baykal S, Albayrak Y, Durankuş F, et al. Decreased serum orexin A levels in drug-naive children with attention deficit and hyperactivity disorder. *Neurol Sci* 2019 403. 2019;40(3):593-602. doi:10.1007/S10072-018-3692-8
7. Canseco-Alba A, Sanabria B, Hammouda M, et al. Cell-Type Specific Deletion of CB2 Cannabinoid Receptors in Dopamine Neurons Induced Hyperactivity Phenotype: Possible Relevance to Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*. 2022;12:2651. doi:10.3389/FPSYT.2021.803394/BIBTEX
8. Mansell H, Quinn D, Kelly LE, Alcorn J. Cannabis for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Report of 3 Cases. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2022;5(1):1-6. doi:10.1159/000521370
9. Chao Y-S, McCormack S, Cite. Medicinal and Synthetic Cannabinoids for Pediatric Patients: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. *CADTH rapid response Rep Summ with Crit Apprais*. October 2019:1-18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551866/>. Accessed August 18, 2022.
10. Lam AP, Moeller S, Speitling C, Lam MC, Philipsen A, Müller HHO. Consumption of Synthetic Cannabinoids in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Pilot Study. *Int J Ment Health Addict*. 2021;19(5):1586-1604. doi:10.1007/S11469-020-00248-6/TABLES/6
11. Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, Kuntsi J, Asherson P. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(8):795-808. doi:10.1016/J.EURONEURO.2017.05.005
12. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Jurado-Barba R, et al. Endocannabinoid System Components as Potential Biomarkers in Psychiatry. *Front Psychiatry*. 2020;11:315. doi:10.3389/FPSYT.2020.00315/BIBTEX
13. Mansell H, Quinn D, Kelly LE, Szafron M, Alcorn J. Pharmacokinetics and Perceptions of Children and Young Adults Using Cannabis for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Oppositional Defiant Disorder: Protocol for a Mixed Methods Proof-of-Concept Study. *JMIR Res Protoc*. 2021;10(10). doi:10.2196/31281
14. Hupli AMM. Medical Cannabis for Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Sociological Patient Case Report of Cannabinoid Therapeutics in Finland. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2018;1(2):112-118. doi:10.1159/000495307

15. Rasmussen J, Casey BJ, van Erp TGM, et al. ADHD and cannabis use in young adults examined using fMRI of a Go/NoGo task. *Brain Imaging Behav* 2015 103. 2015;10(3):761-771. doi:10.1007/S11682-015-9438-9
16. Spera V, Pallucchini A, Carli M, et al. Does Cannabis, Cocaine and Alcohol Use Impact Differently on Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Clinical Picture? *J Clin Med* 2021, Vol 10, Page 1481. 2021;10(7):1481. doi:10.3390/JCM10071481
17. Sarris J, Sinclair J, Karamacoska D, Davidson M, Firth J. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: A clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):1-14. doi:10.1186/S12888-019-2409-8/TABLES/1
18. Hergenrather JY, Aviram J, Vysotski Y, Campisi-Pinto S, Lewitus GM, Meiri D. Cannabinoid and Terpenoid Doses are Associated with Adult ADHD Status of Medical Cannabis Patients. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;11(1). doi:10.5041/RMMJ.10384
19. Mitchell JT, Sweitzer MM, Tunno AM, Kollins SH, Joseph McClermon F. "I Use Weed for My ADHD": A Qualitative Analysis of Online Forum Discussions on Cannabis Use and ADHD. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156614. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0156614
20. Schoedel KA, Chen N, Hilliard A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the subjective abuse potential and cognitive effects of nabiximols oromucosal spray in subjects with a history of recreational cannabis use. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(3):224-236. doi:10.1002/HUP.1196