# Terapijske mogućnosti kanabisa u psihijatriji

**Grginović, Perina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:597375

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

**Perina Grginović**

# Terapijske mogućnosti kanabisa u psihijatriji

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

**Perina Grginović**

# Terapijske mogućnosti kanabisa u psihijatriji

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor: doc.dr.sc Miroslav Herceg

**POPIS KRATICA**

2-AG 2-arahidonoilglicerol

5-HT1A hidroksitriptamin (serotonin) receptor

AEA anandamid

cAMP ciklički adenozin monofosfat

CAPS Klinička skala za PTSP

CB1 kanabinoidni receptor tip 1

CB2 kanabinoidni receptor tip 2

CBD kanabidiol

DAG diacilglicerol

ECS endokanabinoidni sustav

EPM *elevated plus maze test*

FAAH *fatty acid amide hydrolase*

FEP psihoza prve epizode

GABA gama aminomaslačna kiselina

GRP18 *G protein-coupled receptor 18*

GRP55 *G protein-coupled receptor 55*

LDT *light-dark test*

MAPK *mitogen-activated protein kinase*

NAPE N-arahidonoil fosfatidiletanolamin

NAPE-PLD N-arahidonoil fosfatidiletanolamin fosfolipaza D

PET pozitronska emisijska tomografija

PTSP posttraumatski stresni poremećaj

PPAR-γ *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*

SAD sezonski afektivni poremećaj

SPECT jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija

SPS simulirani javni govor

THC $\Delta^9$-tetrahidrokanabinol

*TRPV1 transient receptor potential cation channel*, obitelj V, član 1

TRPV2 *transient receptor potential cation channe*l, obitelj V, član 2

TRPV3 *transient receptor potential cation channel*, obitelj V, član 3

TRPV4 *transient receptor potential cation channel*, obitelj V, član

UHR populacija ultra visokog rizika

# SADRŽAJ

POPIS SLIKA ..... II
SAŽETAK ..... III
SUMMARY ..... IV
1. UVOD ..... 1
1.1. KANABIS I FARMAKOLOŠKI PROFIL KANABISA ..... 1
1.2. THC ..... 2
1.3. Kanabidiol ..... 4
2. ENDOKANABINOIDNI SUSTAV ..... 6
2.1. Općenito o endokanabinoidnom sustavu ..... 6
2.2. Endokanabinoidni receptori ..... 6
2.2.1. CB1 i CB2 ..... 7
2.3. Endokanabinoidi ..... 8
3. MOGUĆNOSTI PRIMJENE KANABISA U PSIHIJATRIJI ..... 11
3.1. Povezanost kanabisa i psihoza ..... 11
3.2. Mjesto kanabisa u liječenju anksioznih poremećaja ..... 14
3.2.1. Povezanost PTSP-a i kanabisa ..... 16
3.3. Mjesto kanabisa u liječenju depresivnih poremećaja ..... 17
4. ZAKLJUČAK ..... 21
5. ZAHVALE ..... 22
LITERATURA ..... 23

# POPIS SLIKA

Slika 1. Struktura THC-a (13) ..... 4
Slika 2. Struktura kanabidiola (13) ..... 5
Slika 3. Glavni putevi signalizacije putem kanabinoidnih receptora (21) ..... 8
Slika 4. Struktura anandamida (13) ..... 10
Slika 5. Struktura 2-arahidonoilglicerola (13) ..... 10
Slika 6. Shematski prikaz endokanabinoidnog sustava u pre- i postsinaptičkim neuronima (21) ..... 10

# SAŽETAK

**Terapijske mogućnosti kanabisa u psihijatriji**

**Perina Grginović**

Terapijska uporaba kanabisa prisutna je tisućljećima, no ipak rekreacijska upotreba kanabisa uvelike je ograničila ozbiljnija razmatranja kanabisa u terapijske svrhe. Bitne promjene dogodile su se otkrićem endokanabinoidnog sustava krajem 20. stoljeća i njegove potencijalne upotrebe u psihijatrijskim poremećajima, ali i brojnim drugim stanjima. Brojni istraživači odlučili su detaljnije istražiti ulogu kanabisa i njegovih derivata u medicinske svrhe. Kanabis sadrži više od 60 farmakološki aktivnih kanabinoida, a u posljednje vrijeme osim THC-a veliku pozornost istraživača privlači kanabidiol (CBD), glavna ne-psihoaktivna komponenta. Cilj ovo preglednog rada je istražiti trenutne dokaze o povezanosti kanabisa i psihoza, te korisne učinke fitokanabinoida u liječenju psihijatrijskih poremećaja uključujući anksiozne i depresivne poremećaje. Ipak, potrebna su daljnja detaljna istraživanja kako bi se razjasnila mnoga neriješena pitanja, posebno ona koja se odnose na procjenu koristi i rizika pri korištenju kanabisa u terapeutske svrhe.

Ključne riječi: kanabis, delta9-THC, kanabidiol, psihijatrijski poremećaji

## SUMMARY

**Cannabis use in psychiatric disorders**

**Perina Grginović**

Therapeutic use of cannabis has been present for millennia, but the recreational use of cannabis has largely limited the serious considerations of cannabis for therapeutic purposes. Significant changes have occurred after the discovery of endocannabinoid system at the end of the 20th century and its potential use in psychiatric disorders, but also in many other conditions. Numerous researchers have decided to explore the role of cannabis and its derivatives for medical purposes in more detail. Cannabis contains more than 60 pharmacologically active cannabinoids, and lately, apart from THC, great attention is drawn to cannabidiol (CBD), a major non-psychoactive component. The aim of this review is to investigate current evidence of cannabis and psychosis, and the beneficial effects of phytocannabinoids in the treatment of psychiatric disorders including anxiety and depression disorders. However, further detailed research is needed to clarify many unresolved issues, particularly those relating to the benefits and risks of using cannabis for therapeutic purposes



Key words: cannabis, delta9-THC, cannabidiol, psychiatric disorders

# 1. UVOD

## 1.1. KANABIS I FARMAKOLOŠKI PROFIL KANABISA

Prvi zapis o medicinskoj uporabi marihuane potječe iz drevne Kine prije otprilike 5000 godina, gdje su ekstrakti biljke korišteni za ublažavanje grčeva i boli. Široko dokumentirana uporaba marihuane uključuje anti-nocicepciju, protuupalnu, antikonvulzivnu, anti-emetičku, kao i rekreacijsku uporabu, koja je uvelike ograničila medicinsku primjenu, upravo zbog razloga i okolnosti uporabe. Posljednjih godina mnogo je pažnje posvećeno korištenju ekstrakta marihuane u medicini. Zbog kliničke primjene marihuane i ne-psihoaktivne prirode većine fitokanabinoida, izuzevši THC, terapeutski potencijal spojeva ove formule je jako cijenjen. Iako je ovo područje istraživanja prilično kontroverzno i diskutabilno, nekoliko fitokanabinoida, posebno kanabidiola (CBD), sugerira da imaju pozitivne učinke u različitim patološkim stanjima, uključujući upalu, rak, ovisnost i epilepsiju (1).

Marihuana, koja se koristi u općoj populaciji za konzumaciju pušenjem, ekstrakt je biljke *Cannabis sativa* (indijska konoplja). Sastoji se od više od 421 komponente i više od 60 farmakološki aktivnih kanabinoida. Dva najbolje opisana kanabinoida u marihuani su delta9-tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD) (2,3). Glavna aktivna komponenta je delta9-tetrahidrokanabinol (THC) (4).

Američka Nacionalna akademija znanosti, inženjerstva i medicine nedavno je izdala izvješće koje koristi kategorije dokazivanja težine u pregledu i ocjenjivanju cjelokupne znanstvene literature koja podržava terapijske i druge zdravstvene učinke kanabisa ili kanabinoida. Problemi za koje postoje uvjerljivi ili značajni dokazi da su kanabis ili kanabinoidi djelotvorni - kronična bol, mučnina i povraćanje uzrokovane kemoterapijom, te simptomi spastičnosti u multiploj sklerozi (5).

U izvješću se između ostalog spominje da postoje umjereni dokazi da su kanabis ili kanabinoidi učinkoviti za poboljšanje kratkoročnih ishoda spavanja kod osoba s poremećajima spavanja povezanim s različitim stanjima. Iako se niti jedno od gore nabrojanih stanja ne smatra psihijatrijskim poremećajem, svi oni mogu biti povezani s drugim psihijatrijskim simptomima (izvan poremećaja spavanja) i svi se psihijatri susreću s njima kao komorbiditetnim stanjima u kliničkoj praksi: opstruktivna apneja u spavanju, fibromialgija, kronična bol, i multipla skleroza. Poremećaji spavanja su također sveprisutni u nozološkim shemama psihijatrije, osobito u PTSP-u gdje su noćne more bitan faktor. Mišljenja oko

korištenja kanabisa u psihijatriji su podijeljena te ću u ovom radu pokušati iznijeti istraživanja koja nam pružaju nova saznanja o ovom relativno donedavno neistraženom području.

## 1.2. THC

THC je glavna psihoaktivna sastavnica kanabisa, čija je struktura i stereokemija određena 1960-ih godina. Gledajući kemijsku strukturu, THC ima tri-cikličku 21-karbonsku strukturu bez dušika i s 2 kiralna centra u transfiguraciji. THC je hlapljivo viskozno ulje s visokom topljivošću u lipidima i niskom topljivošću u vodi i pKa od 10,6. Primarni aktivni metabolit THC-a je 11-hidroksi-delta-tetrahidrokanabinol (11-OH-THC), a primarni neaktivni metabolit je 11-nor-9-karboksi-delta-9-tetrahidrokanabinol (THC-COOH). Veliki dio THC-a uništava se pirolizom, što uzrokuje varijacije u sistemskoj bioraspoloživosti između teških i povremenih korisnika. Pirolizom tijekom pušenja marihuane proizlazi više od 2000 spojeva koji su uglavnom nepoznati u svojoj točnoj kliničkoj strukturi te po fizičkim i mentalnim učincima. Ovi spojevi uključuju različite klase spojeva uključujući dušične spojeve, aminokiseline, ugljikovodike, šećer, terpene i jednostavne masne kiseline (2).

THC se metabolizira u jetri mikrosomalnom hidroksilacijom i oksidacijom putem enzima CP450. Hidroksilacija THC-a preko CP450 enzima dovodi do proizvodnje ekvipotentnog aktivnog metabolita 11-OH-THC. Citokromi uključeni u oksidaciju THC-a su CYP 450 2C9, 2C19 i 3A4. Identificirano je više od 100 THC metabolita uključujući di- i trihidroksi spojeve, ketone, aldehide i karboksilne kiseline. Oksidacija psihoaktivnog 11-OH-THC proizvodi neaktivni metabolit THC-COOH, koji je sa svojim konjugatima glavni krajnji produkt biotransformacije. Izvan jetrena mjesta u mozgu, crijevima i plućima mogu doprinijeti metabolizmu kanabisa (2,6).

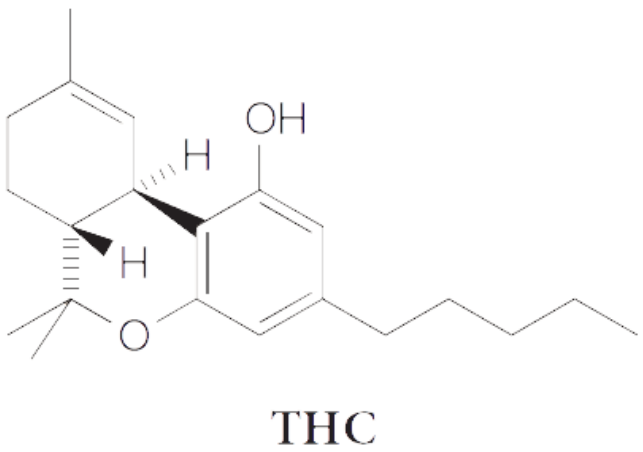
Pokazalo se da marihuana utječe na farmakokinetiku drugih lijekova na nekoliko načina putem inhibicije enzima CP450. On posreduje apsorpciju drugih lijekova i može također usporiti apsorpciju drugih i povećati ili odgoditi prodiranje lijekova u mozak (7).

Djelovanje THC-a je rezultat njegove djelomične agonističke aktivnosti na kanabinoidnom receptoru CB1, koji se uglavnom nalazi u središnjem živčanom sustavu, i CB2 receptoru , uglavnom izraženom u stanicama imunološkog sustava (8). Psihoaktivni učinci THC-a primarno su posredovani aktivacijom kanabinoidnih receptora, što rezultira smanjenjem koncentracije molekule drugog glasnika cAMP putem inhibicije adenilat ciklaze (9). Aktivacija CB1 receptora THC-om modulira GABAergičku i glutaminergičku transmisiju i potiče otpuštanje dopamina; iako je ta razina THC-om induciranog otpuštanja dopamina puno manja od one uzrokovane amfetaminima i kokainom (10).

Prisutnost ovih specijaliziranih kanabinoidnih receptora u mozgu dovela je istraživače do otkrića endokanabinoida, kao što su N-arahidonoiletanolamin (anandamid) i 2-arahidonoil glicerol (2-AG)9. THC ima relativno nisku učinkovitost i afinitet za kanabinoidne receptore u odnosu prema endokanabinoidnim molekulama oslobođenih tijekom retrogradnog signaliziranja. U područjima niske gustoće kanabinoidnih receptora, THC može djelovati na antagoniziranje endogenih agonista koji posjeduju veću učinkovitost vezanja na receptor (11). Osim djelovanja na CB receptore, THC također djeluje kao antagonist 5-HT3A receptora i kao alosterički modulator μ- i δ- opioidnih receptora. THC je također i agonist PPAR-γ receptora što pridonosi njegovim antitumorskim učincima. THC može modulirati GRP55 i GRP18 receptore, međutim učinci ovakvog djelovanja nisu do kraja istraženi. Ima afinitet i za glicinske receptore, a pokusima na miševima je pokazano da je ta interakcija važna za analgetski učinak THC-a. THC ima afinitet i različite učinke na vaniloidne receptore (antagonist TRPV1 tipa, a agonist na TRPV2, TRPV3 i TRPV4) (12).

Intravenska primjena THC-a daje širok raspon psihoaktivnih učinaka, uključujući osjećaj euforije, anksioznost, paranoju, perceptivne promjene i kognitivne deficite, osobito deficite u verbalnom podsjećanju u zdravih osoba i pogoršanje simptoma u bolesnika sa shizofrenijom. Korisnici kanabisa često prijavljuju stres kao primarni čimbenik za kroničnu uporabu. Aktivacija CB1 receptora pomoću THC-a dovodi do poremećaja GABA- /- glutaminergičke neurotransmisije kao i oslobađanja dopamina; iako je količina dopaminskog oslobađanja induciranog THC-om mala u usporedbi s supstancama kao što su amfetamin i kokain. Disrupcija inhibitornog -/ -ekscitatornog balansa mogla bi doprinijeti psihotomimetičkim učincima THC-a. Kognitivni deficiti vidljivi su kod akutne izloženosti THC-u, ali su generalno prolazni i samoograničeni. S druge strane, kronična upotreba kanabisa, posebno u adolescenata, povezana je s više kroničnih deficita u pamćenju iako neke druge studije nisu ponovile ovaj nalaz (10).

Trenutačno su dva sintetska farmaceutska oblika kanabinoida odobrena za primjenu u SAD-u, nabilon (sintetički derivat THC) i dronabinol (sintetski THC). Klinički učinci su slični oralnom davanju kanabisa. Obje sintetičke forme THC-a odobrene su za liječenje kemoterapijske inducirane mučnine i povraćanja kod pacijenata koji nisu reagirali na konvencionalne antiemetičke lijekove, a dronabinol je odobren za uporabe kod anoreksije povezane s gubitkom kilograma kod AIDS-a (10).




**Slika 1. Struktura THC-a (13)**

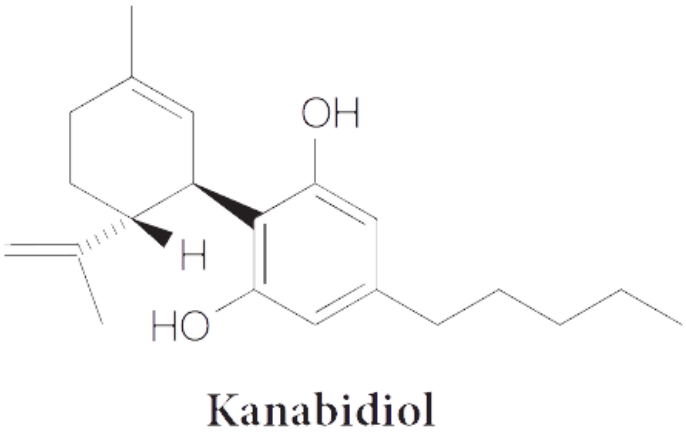
## 1.3. Kanabidiol

Druga važna supstanca u marihuani je kanabidiol (CBD). Kanabidiol je fitokanabinoid izoliran 1940. godine. Njegova je struktura otkrivena nešto kasnije, 1963.godine (14). Kanabidiol ima nizak afinitet za CB1 i CB2 receptore, no može djelovati kao antagonist njihovih agonista unatoč niskom afinitetu. Pokazalo se i da djeluje kao djelomični agonist serotoninskog 5-HT1A receptora (15). Za razliku od THC-a, koji djeluje prvenstveno kao djelomični agonist CB1 receptora, farmakološki mehanizam djelovanja CBD-a je manje poznat. Suprotna djelovanja CBD-a na CB1 receptorima osiguravaju potencijalni farmakološki mehanizam za bilo koje in vivo učinke koji se čine suprotni onima THC-a. Međutim, utjecaji CBD-a na učinke povezane s THC-om mogu se posredovati i putem ne-CB1 receptorskih mehanizama, u skladu s dokazima da ljudski kognitivni učinci CBD-a ne mogu ovisiti isključivo o aktivnosti CB1 receptora. Stoga, s obzirom na široke farmakološke ciljeve, precizan mehanizam temeljne interakcije CBD-a i THC-a zahtijeva daljnja istraživanja (10).

Kanabidiol može biti i antagonist novootkrivenom GPR55, s G proteinom-povezani receptor 55, pretpostavljenom novom kanabinoidnom receptoru. GPR55 je detektiran u ljudskom mozgu i perifernim tkivima, uključujući slezenu, nadbubrežnu žlijezdu i crijeva. Iako se smatra potencijalnim kanabinoidnim receptorom, GPR55 pokazuje različiti profil od klasičnih CB1 i CB2 receptora što zahtijeva daljnje istraživanje (16). CBD je i alosterički modulator μ- i δ-opioidnih receptora. Farmakološki učinci CBD mogu uključivati agonizam PPARγ i intracelularno oslobađanje kalcija (11).

CBD povećava razinu anandamida inhibicijom njegove ponovne pohrane i inhibicijom enzima FAAH. CBD ima potencijalne kliničke učinke na anksiozne poremećaje, poremećaje

kretanja, neuropatsku bol, epilepsiju i rak, kao i protuupalne učinke. Kombinacije THC:CBD dostupnih za kliničku upotrebu ili nabiksimol (Sativex®) su receptni biljni lijekovi razvijeni iz 1:1 kombinacije dva odabrana spoja kanabisa. Cvjetovi su sušeni, ekstrahirani i korišteni za formuliranje nabiksimola. Nabiksimol se uglavnom sastoji od THC i CBD (70% w/w), ali sadrži i druge fitokanabinoide dobivene iz biljnog materijala. Kombinacija THC:CBD omogućuje veće doze THC-a bez povećanja rizika od nuspojava, budući da CBD djeluje tako da antagonizira neke od psihoaktivnih i sedativnih učinaka THC-a bez ometanja njegovih željenih učinaka kao što je mišićna relaksacija i smanjenje spastičnosti (10).




**Slika 2. Struktura kanabidiola (13)**

# 2. ENDOKANABINOIDNI SUSTAV

Otkriće endokanabinoidnog sustava desilo se nakon otkrića mnoštva staničnih receptora u mozgu sisavaca koji uzrokuju fiziološki odgovor na spojeve u kanabisu. Do tog je otkrića došlo 1988. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta St. Louis. U mozgu štakora pratilo se kamo odlaze molekule THC-a označene radioaktivnim ligandom. Iz tog su razloga membranski proteini koji su bili radioaktivno označeni nazvani receptorima za kanabinoide. Prvi dokazan i kloniran receptor bio je CB1 1990.godine , a tri godine kasnije otkriven je i CB2 (17).

Endokanabinoidni sustav u širem smislu je sustav signalizacije lipida, koji je uključen u široki raspon fizioloških i patoloških procesa .Tri su glavne sastavnice endokanabinoidnog sustava: endokanabinoidi, kanabinoidni receptori i endokanabinoidni enzimi (16).

## 2.1. Općenito o endokanabinoidnom sustavu

Endokanabinoidni sustav (ECS) je važan fiziološki sustav koji je uključen u neke od glavnih funkcija ljudskog tijela. To je sustav širokih mogućnosti koji ima utjecaj na mnogobrojne procese. Komponente endokanabinoidnog sustava koriste osnovne biološke mehanizme i imaju brojne interakcije koje utječu na fiziologiju i patologiju središnjeg i perifernog živčanog sustav. ECS je uključen u različite procese, uključujući plastičnost mozga, učenje i pamćenje, razvoj neurona, stanična sudbina, nocicepcija, upala, regulacija apetita, probava, sisanje novorođenčeta, metabolizam, energetska bilanca, termogeneza, pokretljivost, ciklus spavanje-budnosti, regulacija stresa i emocija te ovisnost. Visoka uključenost u brojnim prethodno nabrojanim vitalnim procesima čini ga bitnim ciljem za buduće potencijalne terapije (18).

## 2.2. Endokanabinoidni receptori

Zbog lipofilne prirode kanabinoida prvotno se smatralo da ovi spojevi pokazuju različite biološke učinke tako što prolaze staničnu membranu nespecifično. Nedugo nakon otkrića THC-a i naknadnog nastanka nekoliko kemijski sintetiziranih kanabinoida, uspješno mapiranje i farmakološka karakterizacija kanabinoidnih veznih mjesta u mozgu otkrili su postojanje pretpostavljenog kanabinoidnog receptora, CBR i njegovu sličnosti s prirodom G-protein spregnutih receptora, GPCR, koja je bila usklađena sa svojstvima GPCR-a (1).

ECS uključuje dva glavna G-protein spregnuta receptora (GPCR): CB1, uglavnom izražen u moždanim strukturama i CB2, čija je ekspresija ograničena na stanice imunološkog sustava. Aktivacija CB1 i CB2 je posredovana s dva endogena liganda; N-arahidonoiletanolaminom

(AEA) -anandamidom i 2-arahidonoil-glicerolom (2-AG), za koje se smatra da su glavni endokanabinoidi (ECs) (1).

### *2.2.1. CB1 i CB2*

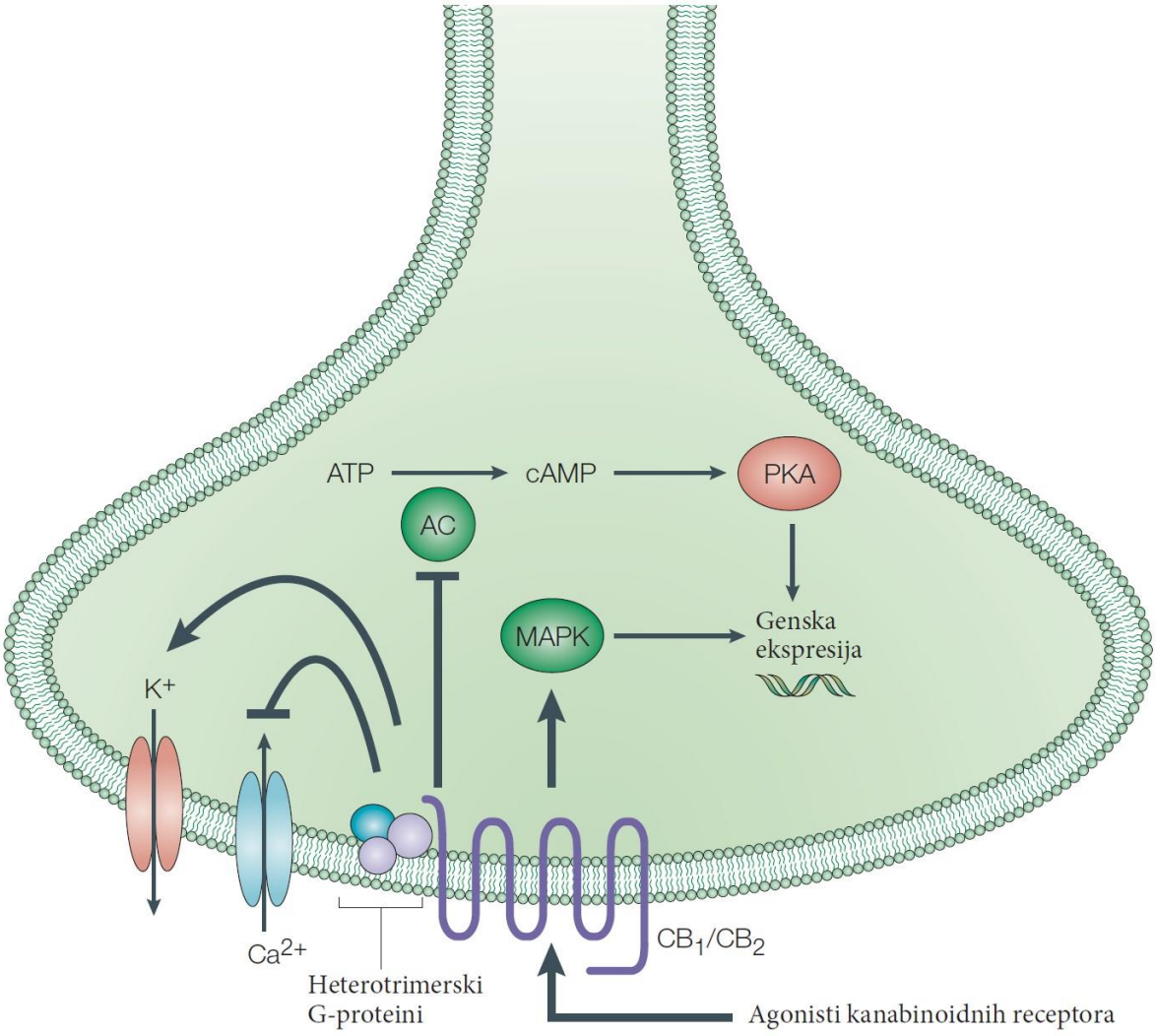
CB1 receptor je najbrojniji metabotropni receptor u mozgu sisavaca. Područja mozga s najvišim razinama ekspresije CB1R uključuju olfaktorni bulbus, hipokampus, bazalne ganglije i mali mozak . Pronađena je umjerena ekspresija CB1R u moždanoj kori, septumu, amigdali, hipotalamusu, te dijelovima moždanog debla i kralježnične moždine, dok regije poput talamusa i ventralnog roga kralježnične moždine imaju nisku ekspresiju CB1R. CB1R je također u velikom broju prisutan u perifernom živčanom sustavu (PNS) kao i u perifernim tkivima u specifičnim regijama (1). Ova rasprostranjena distribucija u mozgu dobro se podudara s poznatim farmakodinamičkim učincima kanabinoida . S obzirom da je vezivanje oskudno ili ga nema u moždanom deblu, meduli i talamusu, nedostatak CB1 receptora u tim područjima pomažu objasniti odsutnost po život opasnih učinaka na vitalne fiziološke funkcije povezane s iznimno visokim dozama kanabinoida. Osim mozga, CB1 receptor pojavljuje se u testisima i presinaptički na terminalnim simpatičkim živcima. Identificirana je mRNA CB1 receptora u nadbubrežnoj žlijezdi, srcu, plućima, prostati, timusu i tonzilama (19).

Ligand CB1 receptora, 2-AG (a možda i AEA) rade kao retrogradni glasnici koji moduliraju sinaptičku aktivnost ne samo kroz neuronsko pozicioniranje, nego i preko ne-neuronskih stanica. Kao što je već u uvodu naznačeno kanabinoidni receptori (CB1 i CB2) su receptori povezani s G-proteinom, uglavnom Gi-proteinom, što rezultira inhibicijom AC -/- cAMP kaskada i naponskih kalcijevih kanala, kao i stimuliranjem unutarnjih ispravljanja struja kalija i promicanje aktivnosti kinaze-aktivirane mitogenom (MAPK). Međutim, ovisno o dostupnosti podjedinica G proteina, dimerizacije s drugim proteinima u posebnim staničnim uvjetima mogu rezultirati vezanjem za različite G proteine, kao što su Gs ili Gq- / -11, što bi moglo imati implikacije na mehanizam(e) regulacije signala.18 CB1 receptor je prisutan presinaptički na glutaminergičkim i GABAergičkim interneuronima u SŽS-u. Nakon aktivacije CB1R endokanabinoidima smanjuje se otpuštanje glutamata i GABA-e. Ograničeno oslobađanje GABA-e smanjit će inhibitorni utjecaj dok će smanjeno otpuštanje glutamata uzrokovati smanjenu ekscitaciju. Ponovljena primjena agonista može dovesti do internalizacije receptora i / ili smanjenja postreceptorskih signalizacija (20).

Iako CB1 i CB2 receptori dijele značajne strukturne sličnosti, njihova distribucija i aktivnost se uvelike razlikuju. CB2 receptori se smatraju bitnim u upalnim procesima i imunološkom

sustavu te u modulaciji boli. Postoji dovoljno dokaza da aktivacija CB2 receptora smanjuje nocicepciju u različitim predkliničkim modelima, uključujući i one koji uključuju taktilnu i toplinsku alodiniju, mehaničku i toplinsku hiperalgeziju te grčenje. S obzirom na njihovu logu u moduliranju neuropatske boli, prisutnost CB2 receptora na stanicama mikroglije može objasniti pretpostavljenu korist kanabinoida u smanjenju upala posredovanih citokinima (19).

CB2-receptori su prvenstveno lokalizirani na stanicama imunosnog sustava; monociti, makrofagi, B-stanice i T-stanice. Naknadno su otkriveni i u središnjem živčanom sustavu gdje se nalaze pretežito u mikroglija stanicama, ali i na neuronima u hipokampusu (16).




**Slika 3. Glavni putevi signalizacije putem kanabinoidnih receptora (21)**

## 2.3. Endokanabinoidi

Uspješna identifikacija i kloniranje CB1R potaknula je otkriće prvog endogenog agonista anandamida, AEA 1992. godine. Činjenica da AEA ne može u potpunosti proizvesti učinke inducirane THC-om dovodi do otkrića još jednog važnog endokanabinoida 2-arahidonoilglicerola, 2-AG. Većina studija o endokanabinoidnom sustavu usredotočena je na

ova dva endokanabinoida, unatoč postojanju nedavno identificiranih peptida i niza derivata arahidonske kiseline koji u interakciji sa CB1R stvaraju efekte slične endokanabinoidima. Ova dva endogena kanabinoida posjeduju različita farmakološka svojstva. Ispostavilo se da je AEA djelomični agonist CB1R-a, visokog afiniteta, ali gotovo neaktivan na CB2R, dok 2-AG djeluje kao puni agonist na oba CBR-a s umjerenim do niskim afinitetom. Iako AEA i 2-AG imaju značajne razlike u selektivnosti receptora, oba se endokanabinoida proizvode ,(iako postoje kontroverze u slučaju 2-AG), kao odgovor na povišenu intracelularnu koncentraciju Ca2 +. Međutim, AEA i 2-AG se sintetiziraju, transportiraju i inaktiviraju u različitim ciljnim tkivima različito (1).

Kod ljudi, anandamid je biosintetiziran iz N-arahidonoil fosfatidiletanolamina (NAPE). NAPE nastaje prijenosom arahidonske kiseline iz lecitina u slobodni amin cefalina preko enzima N-aciltransferaze. Sinteza anandamida iz NAPE odvija se putem više putova i uključuje enzime kao što su fosfolipaza A2, fosfolipaza C i NAPE-PLD (22).

Kristalna struktura NAPE-PLD u kompleksu s fosfatidiletanolaminom i deoksiholatom pokazuje kako se kanabinoidni anandamid generira iz membranskih N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE) i otkriva da žučne kiseline,koje su uglavnom uključene u adsorpciju lipida u tankom crijevu ,moduliraju njegovu biogenezu (23).

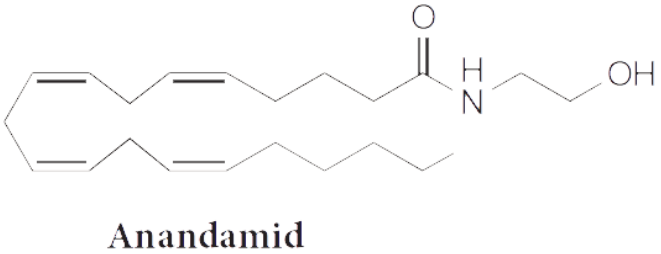
Endogeni anandamid je prisutan u vrlo niskim razinama i ima vrlo kratko vrijeme poluraspada zbog djelovanja enzima amid hidrolaze masnih kiselina (FAAH), koji ga razgrađuje u slobodnu arahidonsku kiselinu i etanolamin. Anandamid se nalazi u čokoladi zajedno s dvije tvari koje mogu oponašati učinke anandamida, N-oleoiletanolamina i N-linoleoiletanolamina (24).

2-AG nastaje iz diacilglicerola (DAG) pomoću DAG lipaza. DAG, unutarstanični drugi glasnik koji aktivira protein kinaze C, može se generirati iz fosfoinozitida pomoću fosfoinozitid specifične fosfolipaze C ili iz fosfatidne kiseline fosfohidrolazom. Dosad su klonirana dva izoenzima DAG lipaze,alfa i beta. U mozgu odrasle osobe su lokalizirani u postsinaptičkoj plazmatskoj membrani, u skladu s njihovom pretpostavljenom ulogom u stvaranju 2-acilglicerola,koji je uključen u retrogradni prijenos. Bazalne razine 2-AG u mozgu su oko 2 reda veličine veće od razina anandamida (25).

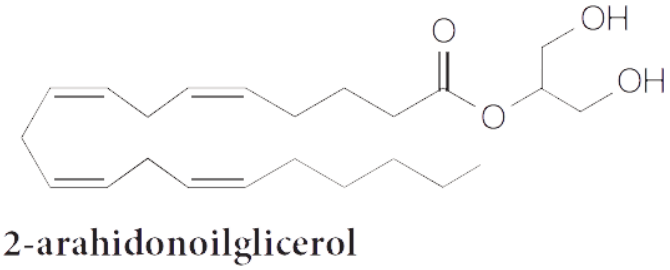
Do sada su poznata dva glavna enzima koja metaboliziraju endokanabinoide: već prethodno navedeni FAAH za anandamid te monoacilglicerol lipaza (MAGL) za 2-AG. Ti enzimi hidroliziraju anandamid u arahidonsku kiselinu i etanolamin, te 2-AG u arahidonsku kiselinu i glicerol, koji se recikliraju kako bi tvorili fosfolipide koji se integriraju u staničnu membranu.

Mehanizam unosa anandamida i 2-AG u stanicu još nije potpuno razjašnjen, no predložene su hipoteze o pasivnoj difuziji ili olakšani transport uz pomoć transportnog proteina (16).

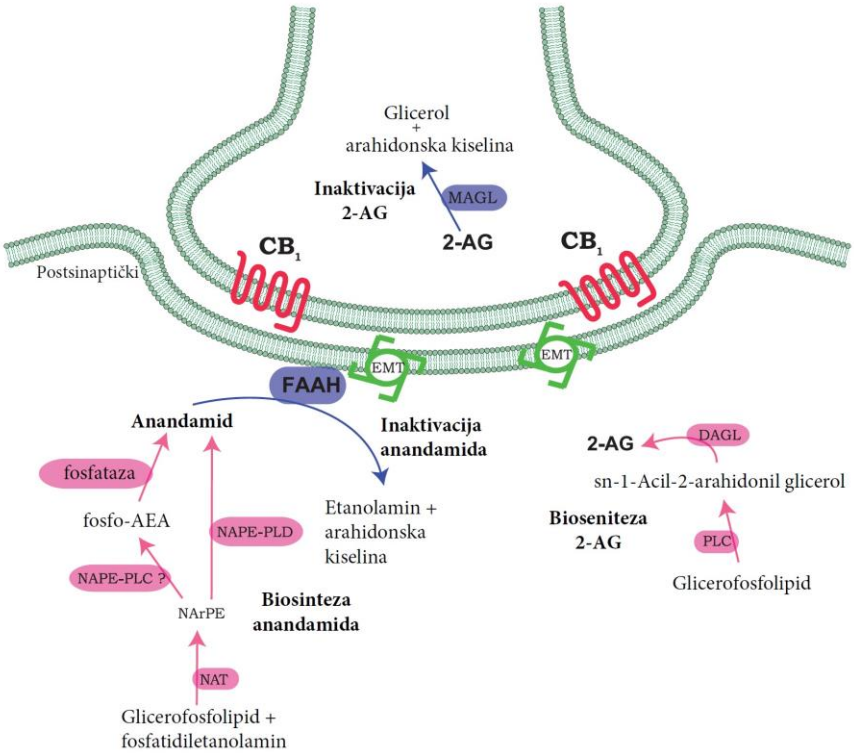
O ulozi endogenih kanabinoida usko povezanoj sa psihijatrijskim bolestima bit će nešto više riječi u kasnijim poglavljima.




**Slika 4. Struktura anandamida (13)**




**Slika 5. Struktura 2-arahidonoilglicerola (13)**




**Slika 6. Shematski prikaz endokanabinoidnog sustava u pre- i postsinaptičkim neuronima (21)**

# 3. MOGUĆNOSTI PRIMJENE KANABISA U PSIHIJATRIJI

## 3.1. Povezanost kanabisa i psihoza

Kanabis je uključen u oko 50% psihoza, shizofrenih i shizofreniformnih slučajeva psihoza. Iako je kanabis poznati faktor rizika za shizofreniju, točan neurobiološki proces kojim djeluje na psihozu nije još do kraja otkriven (26).

Mehanizmi pomoću kojih kanabinoidi proizvode prolazno stanje psihotičnih poremećaja mogu uključivati dopamin, GABA-u i neurotransmisiju glutamata. Ipak, samo vrlo mali dio opće populacije koja je izložena kanabinoidima razvije psihotičnu bolest. Vjerojatno je izloženost kanabisu samo dio komponenti koja u interakciji s drugim čimbenicima pogoduje razvitku shizofrenije ili psihotičnog poremećaja, ali kao samostalna komponentna nije dovoljno učinkovita da bude uzrok (27).

Kanabis je također od posebnog interesa za prve epizode psihoze (FEP) i populacije ultra visokog rizika (UHR). To je većinski zbog povećane osjetljivosti na zlouporabu kanabisa. Kod pacijenata s FEP-om kanabis jednako pogađa one koji nastave razvijati shizofreniju i one koji to ne razviju. Usprkos značajnom napretku slijed bioloških događaja i točan model neurobioloških mehanizama je i dalje nedostatno objašnjen (26).

Adolescencija je kritična faza za razvoj mozga, karakterizirana sazrijevanjem i preraspodjelom neurona procesima kao što su mijelinizacija, sinaptičko obrezivanje i dendritička plastičnost. Endokanabinoidni sustav igra važnu ulogu u temeljnom razvoju mozga procesima kao što su proliferacija neuronskih stanica, migracija i diferencijacija. Sukladno tome promjene u endokanabinoidnim aktivnostima, inducirane THC-om, tijekom ove specifične razvojne faze mogu dovesti do suptilnih, ali trajnih neurobioloških promjena, koje mogu utjecati na funkcije i ponašanje mozga. Brojna su istraživanja pokušala razlučiti je li izloženost kanabisu tijekom adolescencije čimbenik rizika za psihozu kao što je shizofrenija (26).

Utvrđeno je da je rani početak uporabe kanabisa povezan s oštećenjima u kognitivnim procesima koji se oslanjaju na krugove dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC) (28).

Izloženost kanabisu tijekom rane ontogeneze nije benigna te potencijalni kompenzatorni mehanizmi koji se mogu očekivati tijekom neurorazvojnog djelovanja čine se nedovoljnim za uklanjanje utjecaja na neuropsihijatrijske poremećaje u određenih pojedinaca. Endokanabinoidni sustav također igra ključnu ulogu u ontogenezi središnjeg živčanog sustava

i njegova aktivacija tijekom razvoja mozga može izazvati suptilne i dugotrajne neurofunkcionalne promjene kod potomstva, unatoč tome što su prethodno smatrani relativno bezopasnima (29). Dvije longitudinalne kohortne studije i životinjski modeli snažno su naglasili dugoročni utjecaj prenatalne izloženosti kanabinoidima na ponašanje i mentalno zdravlje (30).

Najjači dokaz da uporaba kanabisa doprinosi pojavi shizofrenije potječe iz longitudinalnih studija velikih reprezentativnih uzoraka populacije. Tijekom vremena pratili su se korisnici kanabisa kako bi se uvidjelo imaju li veći rizik razvoja shizofrenije. Najstarija takva studija bila je 15-godišnja prospektivna studija o uporabi kanabisa i shizofrenije u 50.465 švedskih ročnika. Studija je pokazala da su oni koji su konzumirali kanabis do 18-te godine imali 2.4 puta veću vjerojatnost da će dobiti dijagnozu shizofrenije nego oni koji nisu, a rizik od ove dijagnoze povećao se s učestalošću upotrebe kanabisa (31).

Rizici su bili značajno smanjeni, ali i dalje značajni, nakon statističke prilagodbe za varijable koje su se odnosile na rizik od razvoja shizofrenije. Švedska 27-godišnja kohorta Zamitta i sur. je također pronašla odnos doza-odgovor između učestalosti upotrebe kanabisa na početku i rizika od shizofrenije tijekom praćenja. Odnos između upotrebe kanabisa i shizofrenije nastavljen je i kada su autori statistički kontrolirali učinke drugih lijekova i druge potencijalne čimbenike, uključujući povijest psihijatrijskih simptoma na početku. Pretpostavljajući uzročne veze, i s obzirom na trenutne obrasce korištenja, oni procjenjuje se da bi 13% slučajeva shizofrenije moglo biti spriječeno ako bi se spriječila sva uporaba kanabisa (32).

Nalazi Zammit i sur. podržani su i u trogodišnjem longitudinalnom istraživanju odnosa između upotrebe kanabisa koja se prijavljuje i psihoze u uzorku zajednice od 4.848 ljudi u Nizozemskoj. Van Os i sur. su otkrili da je upotreba kanabisa na početku pokazala povećani rizik od psihotičnih simptoma tijekom razdoblja praćenja kod osoba koje nisu prijavile te simptome na početku. Postojao je odnos doza-odgovor između učestalosti uporabe kanabisa na početku i rizika od psihotičnih simptoma tijekom razdoblja praćenja. Taj je odnos nastavljen i kada su statistički kontrolirali učinke drugih supstanci i bio je jači za slučajeve s teškim psihotičnim simptomima. Ta su saznanja ponovljena i u drugim studijama (33).

Henquet i sur. izvijestili su o četverogodišnjem praćenju kohorte od 2.437 adolescenata i mladih u razdoblju od 1995. do 1999. u Münchenu. Našli su odnos doza-odgovor između samoprijavljenog korištenja kanabisa na početku i vjerojatnosti prijavljivanja psihotičnih simptoma u praćenju. Mladi ljudi koji su prijavili psihotične simptome na početku istraživanja

imali su mnogo veću vjerojatnost da će doživjeti psihotične simptome u praćenju ako su koristili kanabis (34).

Arseneault i sur. izvijestili su o prospektivnoj studiji mladih odraslih osoba u novozelandskoj kohorti rođenja (N-759) čiji su članovi bili procjenjivani na faktore rizika za psihotične simptome i poremećaje od rođenja. Pronašli su vezu između upotrebe kanabisa do 15. godine i povećanog rizika psihotičnih simptoma do 26.godine (35).

Starzer i sur. pratili su bolesnike sa psihozom uzrokovanu psihoaktivnim tvarima (N=6,788) od 1994. do 2014., a koji su kasnije razvili shizofreniju ili bipolarni poremećaj. Rezultati su pokazali da su najčešće konzumirana sredstva bili alkohol (34%) i kanabis (22%). Ostala sredstva su bila opijati, sedativi, kokain, amfetamini, halucinogeni i kombinacije. 20-godišnja konverzija u shizofreniju bila je 26%. Konverzija je najviše bila prisutna kod kanabisa 41% , amfetamina 32% , halucinogena 28%, opijata 22% sedativa 21% i kokaina 20% .Osobe sa psihozom uzrokovanom psihoaktivnim tvarima 77 puta su češće razvijale u shizofreniju. Polovica slučajeva konverzije u shizofreniju dogodila se u prve 3 godine. Rizik od konverzije u shizofreniju pada s povećanjem dobi pojave psihoze uzrokovane psihoaktivnom tvari. Poremećaj ličnosti, poremećaji hranjenja i samoozljeđivanje nakon dijagnosticirane psihoze uzrokovane psihoaktivnim tvarima su značajno povezani s povećanim rizikom za konverziju u shizofreniju. Iz ovog istraživanja proizlazi mišljenje da kanabis može biti i trigger za razvoj primarnog psihotičnog poremećaja koji se inače ne bi pojavio (rizik konverzije 26%) (36).

Moore i sur. izvijestili su o meta-analizi šest glavnih longitudinalnih studija o povezanosti kanabisa i psihoze. Otkrili su povećani rizik (omjer izgleda, OR = 1,4; 95% interval pouzdanosti, CI: 1,20, 1,65) psihotičnog poremećaja ako je osoba ikad koristila kanabis. Također je postojala veza između doze i odgovora između učestalosti upotrebe kanabisa i rizika od kasnijeg razvoja psihotičnih simptoma ili psihotičnog poremećaja (OR = 2,09; 95% CI: 1,54, 2,84). Tvrdili su da je obrnuta uzročnost bila bolje kontrolirana u većini ovih studija (bilo isključivanjem osoba koje su prijavile psihotične simptome na početku ili statistički prilagođavanjem za ranije postojeće psihotične simptome). U svim studijama povezanost između upotrebe kanabisa i psihoze je smanjena nakon statističke prilagodbe za potencijalne konfuzije (37).

Iz prethodno nabrojanih studija i njihovih rezultata vidimo da u raznim istraživanjima postoje snažne korelacije između konzumacije kanabisa i razvoja psihoza. Jedan od bitnih faktora za razvoj psihoze, a kasnije možebitno i shizofrenije, naveden u ovim istraživanjima, je dob kada je nastupila konzumacija kanabisa. Nadalje s obzirom na sve veća saznanja o

endokanabinoidnom sustavu i njegovom značaju i u najranijem razvoju mozga, uporaba kanabisa tokom trudnoće čini se može precipitirati razvoj neuropsihijatrijskih poremećaja u kasnijem razvoju. Starzer i sur. idu korak dalje te kao što je prethodno navedeno iznose mogućnost da kanabis može biti i trigger za razvoj primarnog psihotičnog poremećaja koji se inače ne bi pojavio.

### 3.2. Mjesto kanabisa u liječenju anksioznih poremećaja

Anksiozni poremećaji (separacijski anksiozni poremećaj, selektivni mutizam, specifične fobije, socijalni anksiozni poremećaj, panični poremećaj, agorafobija i generalizirani anksiozni poremećaj) česti su poremećaji koji uglavnom počinju u djetinjstvu, adolescenciji i ranoj odrasloj dobi te onemogućavaju normalno funkcioniranje. Oni se razlikuju od razvojno normativne ili prolazne tjeskobe izazvane stresom time jer nisu u skladu sa stvarno prisutnom prijetnjom od nekoga/nečega, konstantni su te ometaju svakodnevno funkcioniranje. Većina anksioznih poremećaja javlja se gotovo dvostruko češće u žena nego muškaraca. Često se javljaju zajedno s teškom depresijom, alkoholom i drugim poremećajima uporabe supstanci i poremećajima ličnosti. Bitno je razlučiti anksiozne poremećaje od diferencijalne dijagnoze fizičkih stanja kao što su poremećaji štitnjače, srčani i respiratorni poremećaji te intoksikacija. Ako se ne liječe, anksiozni poremećaji imaju tendenciju kroničnog tijeka (38). Ovi poremećaji predstavljaju najčešća mentalna oboljenja u svijetu s visokim društvenim troškovima (39). Antidepresivi i benzodiazepini su glavna farmakološka rješenja za ovu skupinu poremećaja, ali 40–60% bolesnika ne postigne potpunu regresiju simptoma (40). Upravo iz činjenice tako velikog postotka perzistiranja simptoma uviđa se potreba za razvitkom novih terapeutskih (potencijalno alternativnih) rješenja. Postoji sve veći interes za endokanabinoidni sustav kao važnu komponentu složenih sklopova uključenih u kontrolu odgovora na anksioznost (41).

Od samih početaka uporabe kanabisa poznato je da je njegovo glavno obilježje i razlog uporabe taj što proizvodi efekt euforije. Ovaj osjećaj može biti praćen smanjenom anksioznošću i povećanom društvenošću osobe. Međutim, s druge strane kanabis također može proizvesti disforične reakcije, osjećaj tjeskobe, panike, paranoje i psihoze. Potvrđeno je da konzumacija kanabisa utječe na ponašanje povezano s anksioznošću na način ovisan o dozi; niske doze su anksiolitičke dok visoke doze induciraju suprotne učinke-povećanu anksioznost te napadaje panike. Podaci iz pokusa na životinjama pružaju dokaze o složenosti ovog efekta povezanog s dozom. Niske doze agonista kanabinoidnih receptora, nabilon, CP 55,940 i D9-tetrahidrokanabinol (THC) uzrokovali su anksiolitičke učinke u EPM i LDT testu. Zanimljivo, u testu sa CP 55,940 učinak visokih doza nije bio prisutan. Nasuprot tome,

visoke doze kanabinoidnog agonista HU-210 proizvele su anksiogene učinke u obrambenom testu povlačenja i pojačano emocionalno reagiranje na taktilnu stimulaciju, dok su srednje visoke doze CP 55,940 imale slične anksiogene učinke u EPM testu i u testu socijalne interakcije. U posljednje spomenutom testu socijalnu interakcije nisu pronašli dokaze za anksiolitički učinak niskih doza CP 55,940. Iako su rezultati EPM i testa socijalne interakcije za CP 55,940 bili različiti to ipak ne izaziva čuđenje jer postoje dokazi iz studija dobivenih faktorskom analizom da dva testa mjere različita stanja anksioznosti te postoje dokazi da te reakcije posreduju različiti neurobiološki putevi (42).

Mehanizmi na kojima se temelji učinak endokanabinoida na reakcije povezane s anksioznošću uspostavljaju se putem CB1 receptora, koji je visoko izražen u ključnim strukturama unutar mozga izravno uključenim u modulaciju emocionalnog ponašanja, kao što su PFC, amigdala i hipokampus. Uključivanje CB1 receptora bilo je kontrolirano upotrebom CB1-knockout miševa. Pod bazalnim uvjetima, CB1-nokautni miševi pokazali su povećanje bazalnih razina anksioznih odgovora u usporedbi s divljim tipom životinja. Delecija CB1 dosljedno je uzrokovala anksioznost pod averzivnim uvjetima. Također čini se da su anksiolitički učinci benzodiazepina manje učinkoviti kod CB1-nokautiranih miševa. No, važno je napomenuti da neka istraživanja nisu našla razlike u anksioznosti između mutiranih i divljih tipova životinja. CB1 receptor lociran u glutamatergičnim neuronima bio je odgovoran za anksiolitičke učinke niskih doza, dok se čini da je CB1 receptor smješten u GABA-ergijskim neuronima bio odgovoran za anksiogene učinke viših doza. Eksperimentalne studije na životinjama pokazale su da izloženost stresu, i akutnom i kroničnom, pogoršava endokanabinoidnu signalizaciju, sa smanjenim sadržajem AEA u nekoliko područja mozga, kao što su PFC, hipokampus i amigdala. FAAH genetska varijacija također utječe na ekspresiju i aktivnost enzima, čime se povećavaju razine AEA i smanjuju ponašanja nalik na anksioznost i kod miševa i kod ljudi. U skladu s tim, pokazalo se da farmakološka blokada FAAH smanjuje anksioznost u različitim životinjskim modelima kao što su već prethodno spomenuti, a ti su učinci pojačani pod averzivnim podražajima. Ovi podaci ukazuju na to da je endokanabinoidni sustav višestruko uključen u modulaciju anksioznosti, a njegova disregulacija može rezultirati anksioznim poremećajima. Stoga je farmakološka modulacija koja pojačava njen signal predložena kao cilj za liječenje tih poremećaja, a predloženi lijekovi uključuju THC i CBD, između ostalih (43).

### *3.2.1. Povezanost PTSP-a i kanabisa*

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) se može razviti nakon što je osoba izložena ekstremnom traumatskom događaju, kao što je seksualni napad, ratovanje, prometni sudari ili druge prijetnje životu osobe (44). Većina ljudi pokazuju izvanrednu otpornost i sposobnost oporavka nakon izloženosti traumi. PTSP se može pojaviti nakon jednog traumatičnog događaja ili nakon dugotrajnog izlaganja traumi, kao što je seksualno zlostavljanje u djetinjstvu. Predviđanja tko će razviti PTSP zato je uveliko otežano. Pacijenti s PTSP-om imaju povećani rizik od slabog fizičkog zdravlja, uključujući somatoformne, kardiorespiratorne, muskuloskeletne, gastrointestinalne i imunološke poremećaje. Također je povezan sa značajnim psihijatrijskim komorbiditetom, povećanim rizikom od samoubojstva i znatnim ekonomskim teretom. Oko 3% odrasle populacije ima PTSP u bilo kojem trenutku. Doživotna prevalencija je između 1,9% i 8,8%, ali ta se stopa udvostručuje kod stanovništva pogođenog sukobom i doseže više od 50% kod žrtava silovanja (45).

Postoje dokumentirana izvješća o upotrebi kanabisa za liječenje simptoma PTSP-a; tjeskobe i nesanice. Doživotna i trenutačna dijagnoza PTSP-a također je povezana s povećanim izgledima upotrebe kanabisa i svakodnevne uporabe u posljednjih godinu dana kod odraslih, iako je i kod adolescenata s PTSP-om također vrlo česta. Terapijske koristi kanabisa za simptomatologiju PTSP-a su mehanički potpomognute ulogom CB1 receptora u stalnom proživljavanju osnovne traume, središnjem procesu PTSP-a. Glukokortikoidni hormon koji omogućava hiperkonsolidaciju traumatskih sjećanja posredovan je CB1 receptorima. PET-imaging je okarakterizirao pacijente s PTSP-om s povećanom raspoloživošću CB1 receptora i smanjenim koncentracijama anandamida u amigdala-hipokampalnom-kortikostriatalnom krugu uključenim u PTSP. Ovi pretklinički nalazi zajedno s rezultatima iz istraživanja na životinjama upućuju na ulogu endokanabinoidnog sustava u PTSP-u (46). Nekoliko je studija izvijestilo o korelaciji između težine simptoma PTSP-a i razine upotrebe kanabisa. Kada su učinci kanabisa konzumiranog pušenjem procijenjeni kod pacijenata s PTSP-om, zabilježena su poboljšanja skale kvalitete života, ocjene boli i Kliničke skale za PTSP (CAPS) (47). No bitno je naglasiti da su neke studije, kao što je nedavna longitudinalna opservacijska studija, izvijestile o lošijim simptomima PTSP-a u bolesnika koji su nastavili uzimati marihuanu nakon što su otpušteni u usporedbi s onima koji su prestali s primjenom i onima koji nikada nisu koristili. U ovoj longitudinalnoj studiji provedenoj od 1992. do 2011. na uzorku od 2 ,276 ispitanika, pokazalo se da je započinjanje uzimanja marihuane nakon liječenja bilo povezano s lošijim simptomima PTSP-a, nasilnijim ponašanjem i uporabom alkohola. Ova

studija za razliku od prethodno navedene došla je do oprečnih rezultata-marihuana može zapravo pogoršati simptome PTSP-a ili poništiti prednosti specijaliziranog, intenzivnog liječenja (48). Studije dakle pokazuju mješovite rezultate te individualne učinke.

Kao što je napomenuto u prethodnim odlomcima učinci THC-a povezani s anksioznošću, bilo smanjenom bilo povećanom, povezani su s dozom. No CBD, kao ne-psihoaktivna komponentna kanabisa i pri niskim i pri visokim dozama proizvodi anksiolitičke učinke. Kada je istodobno primijenjen s THC-om, CBD može ublažiti anksiogeni učinak visokih doza THC-a. Nadalje, CBD je bio u mogućnosti smanjiti anksioznost nakon stresa kod zdravih ispitanika podvrgnutih simuliranom javnom govoru (SPS), a taj je učinak bio usporediv s onom izapirona, selektivnog djelomičnog agonista 5-HT1A receptora. Neuroimaging studije su pokazale da je anksiolitički učinak CBD-a povezan s funkcionalnim promjenama u područjima mozga koja su uključena u kontrolu emocionalnih procesa. U zdravih dobrovoljaca, kao i u bolesnika sa sezonskim afektivnim poremećajem (SAD), CBD je izazvao značajno smanjenje anksioznosti, što je određeno jednofotonskom emisijskom kompjutoriziranom tomografijom (SPECT), djelujući uglavnom u limbičkim i paralimbičkim kortikalnim područjima (amigdala, hipokampus, hipotalamus te lijevi stražnji cingularni i lijevi parahipokampalni girus), koji su obično uključeni u patofiziologiju anksioznosti. I ono (što bi možda bilo najbitniji podatak za uporabu CBD-a kod PTSP-a), CBD je pojačao izumiranje starih osjećaja straha kod zdravih osoba, djelujući na amigdalu te prednji i stražnji cingularni korteks. Terapeutski učinci CBD-a mogli bi biti efikasniji od THC-a, ili pak njihova kombinacija u anksioznim poremećajima, no potrebna su daljnja istraživanja (43).

### 3.3. Mjesto kanabisa u liječenju depresivnih poremećaja

Depresija je jedan od najznačajnijih psihijatrijskih poremećaja koji pogađa oko 20% populacije, a karakterizira ga tuga, praznina, gubitak interesa ili užitka u donedavnim aktivnostima (anhedonija), oslabljena koncentracija ili donošenje odluka, psihomotorna agitacija ili retardacija te nesanica ili hipersomnija (44). Unatoč mnogim pretkliničkim i kliničkim studijama koje su se bavile ovim poremećajem mozga, patofiziologija depresije još uvijek nije do kraja shvaćena. Antidepresivi predstavljaju terapiju prvog izbora za depresiju, ali ne postignu svi pacijenti potpunu remisiju, a mnogi uopće ne reagiraju na terapiju. Sukladno tome depresija je obično kronična s visokom stopom rekurentnosti i relapsa. Otkriće antidepresiva u pedesetim godinama prošlog stoljeća dovelo je do prve biokemijske hipoteze o depresiji, što je upućivalo na zaključak da je oštećenje središnje monoaminergične funkcije glavna lezija. Osnovna istraživanja u svim područjima neuroznanosti (uključujući genetiku) i

otkriće novih antidepresivnih lijekova dovela su do revolucionarnog razumijevanja mehanizama koji leže u osnovi depresije i djelovanja droga. Iako nema sumnje da je monoaminergični sustav jedan od temeljnih mehanizama uključenih u psihopatologiju, moraju se uzeti u obzir višestruke interakcije s drugim moždanim sustavima i regulacija funkcije središnjeg živčanog sustava (49). Posljednjih godina u patogenezi depresije i djelovanju antidepresiva istaknuta je potencijalna uloga molekula dobivenih iz lipida, osobito endokanabinoida i endovaniloida. Postoje mnoge indikacije da je endokanabinoidni / endovaniloidni sustav uključen u patogenezu depresije, uključujući lokalizaciju receptora, modulaciju monoaminergičnog prijenosa, inhibiciju osi stresa i promicanje neuroplastičnosti u mozgu. Pretklinička farmakološka i genetička istraživanja o ulozi endokanabinoida pokazuju da endokanabinoidi postižu slične učinke kao antidepresivi na ponašanje glodavaca (50).

Genetske studije pokazale su vezu između polimorfizama u genu CNR1 i povećane osjetljivosti na razvoj depresivne epizode nakon izlaganja životnom stresu, kao i povećanog rizika od rezistencije na antidepresive. Polimorfizmi gena CNR1 i FAAH također mogu pridonijeti razvitku bipolarnog poremećaj i teške depresije. Iz ovoga se čini da bi varijabilnost u genu CNR1 mogla biti uključena u etiologiju teške depresije te klinički odgovor na selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina – citalopram. Proizlazi da nedostatna endokanabinoidna signalizacija može biti uključena u patofiziologiju depresije. Nadalje, smanjena koncentracija endokanabinoida 2-AG u plazmi pronađena je kod žena kod kojih je dijagnosticirana depresija, dok se sadržaj serumskog AEA nije značajno promijenio. Veličina redukcije 2-AG strogo korelira s trajanjem depresivne epizode. S druge strane, isti autori su također pokazali da je izloženost akutnom društvenom stresoru izazvalo značajno povećanje sadržaja 2-AG u serumu kod obe skupine žena; one s dijagnozom depresije i zdrave kontrolne skupine (43).

U radu Grubera i sur. predstavljeno je pet osoba kod kojih se čini da su dokazi jasni da je marihuana imala antidepresivni učinak. Svih pet pacijenata su izvijestili da je kanabis otklonio njihove simptome depresije i da je bio korišten s tim ciljem. Svi su izjavili da je marihuana učinkovitija u liječenju simptoma depresije od tradicionalnih antidepresiva, osim kod jednog pacijenta koji je to smatrao sve dok mu u terapiju nije uveden venlafaksin. Osim toga, pacijenti su u prva tri slučaja izvijestili da se njihovo raspoloženje pogoršalo kada nisu mogli koristiti marihuanu, te da se njihovo raspoloženje uvelike poboljšalo nakon ponovnog početka konzumacije marihuane. Bilo bi potrebno razdoblje od nekoliko tjedana apstinencije

u takvih pojedinaca da bi se donijela čvrsta prosudbu o učincima kanabisa na raspoloženje te korištenje podobnije skupine ispitanika s jasnim depresivnim simptomima (51).

Nadalje, Denson i sur. naveli su u svom istraživanju koje je obuhvatilo 4400 odraslih, da oni koji konzumiraju marihuanu povremeno ili čak svakodnevno imaju niže razine simptoma depresije od onih koji nikada nisu probali marihuanu. Tjedni korisnici imali su manje depresivnih simptoma, više pozitivnih utisaka te manje somatskih pritužbi nego oni koji uopće ne koriste marihuanu. Dnevni korisnici također su prijavili manje depresivno raspoloženje nego ne-korisnici. Ova studija je bila prva koja je posebno istražila depresiju u medicinskih korisnika marihuane u odnosu na rekreativne korisnike. Medicinski korisnici prijavili su više simptoma depresivnog raspoloženja i više somatskih tegoba nego rekreativci, ali su izvijestili o manje negativnom učinku i manje somatskih pritužbi (među ženama) nego oni koji nikada nisu koristili marihuanu. Iz ovog podatka jasno proizlazi da medicinska stanja doprinose rezultatima depresije i treba ih uzeti u obzir u istraživanjima marihuane i depresije. No ni ova studija nakon kontrole potencijalnih čimbenika zabune nije uspjela utvrditi uzročno-posljedičnu vezu, ali podaci sugeriraju da se kod odraslih ne povećava rizik od razvitka depresije konzumacijom marihuane (52).

Nedavna meta-analiza, uključujući nekoliko longitudinalnih studija o povezanosti kanabisa i depresije, zaključila je da osobito teška uporaba kanabisa može biti povezana s povećanim, ali još uvijek umjerenim rizikom od razvoja depresivnog poremećaja i kod adolescenata i kod odraslih osoba. Povećani je rizik postojao i nakon prilagodbe za potencijalne čimbenike zabune. Žene s depresivnim poremećajima koje su koristile kanabis redovito su izvijestile o lošijoj kvaliteti vezanoj uz mentalno zdravlje (53). Istraživanje Babsona i sur. izvijestilo je da su osobe s težim simptomima depresije imale problema s povećanom konzumacijom kanabisa zbog blagotvornog djelovanja kanabisa na kvalitetu spavanja (54).

S obzirom na prethodno iznesene podatke o povezanosti kanabisa i depresije očito je da istraživanja daju različite rezultate te da povezanost kanabisa i depresije, te korištenje kanabisa za ublažavanje simptoma depresije nije jednoznačno te do kraja istraženo. Uvjerljivo postoji potreba za daljnjim longitudinalnim istraživanjem povezanosti upotrebe kanabisa i razvoja depresije, posebno uzimajući u obzir kumulativnu izloženost kanabisu i potencijalno značajne zbunjujuće čimbenike. S obzirom na novija otkrića uloge endokanabinoidnog sustava u patofiziološkim procesima psihijatrijskih, ali i drugih usko povezanih tjelesnih simptoma, sve je jasnije da bi u bliskoj budućnosti daljnjim istraživanjem ovog sustava moglo

doći do efikasnijih, novih strategija liječenja psihijatrijskih bolesti, osobito onih često rezistentnih na farmakoterapiju poput depresije.

# 4. ZAKLJUČAK

Endokanabinoidni sustav može biti uključen u patofiziologiju psihijatrijskih poremećaja jer kliničke i pretkliničke studije upućuju na to da je disregulacija njegove neuronske signalizacije prisutna u najčešćim psihijatrijskim poremećajima poput depresije. Iz tih podataka postaje jasno da bi lijekovi koji moduliraju endokanabinoidni sustav mogli napraviti prekretnicu u liječenju neuropsihijatrijskih poremećaja, posebice iz razloga velike rezistentnosti takvih poremećaja na dosadašnju farmakoterapiju. Između ostalog navedeno je i istraživanje u kojem je konzumacija egzogenih kanabinoida, odnosno tetrahidrokanabinola (THC), dovela do umanjivanja depresivnih simptoma. No s druge strane, postoje istraživanja o povezanosti kanabisa i psihoza koja govore u prilog veće vjerojatnosti pojave psihotičnih simptoma u osoba koje konzumiraju kanabis u velikim količinama. To se posebno odnosi na osobe koje su pod povećanim rizikom od razvitka psihotičnih simptoma te poremećaja raspoloženja. Iz toga proizlazi da su dokazi za terapijsku primjenu kanabisa dvosmisleni. Dvosmislenost podataka u vezi s konzumacijom egzogenih kanabinoida između ostalog krije se i u činjenici da kanabis kao takav sadrži razne fitokanabinoide. THC kao glavnu psihoaktivnu komponentu, ali s druge strane i glavnu ne-psihoaktivnu komponentu kanabidiol (CBD). Kao što je naznačeno u poglavlju o povezanosti PTSP-a i kanabisa, istraživanja su pokazala da CBD ima anksiolitička i antipsihotična svojstva, dok za THC to uvelike ovisi o dozi. Stoga omjer ova dva glavna sastojka kanabisa uvelike uvjetuje učinke koji će doći do izražaja. Iz dosadašnjih podataka proizlazi da CBD ima potencijalnu terapijsku uloga u budućnosti, posebice u liječenju anksioznih i psihotičnih poremećaja. Stoga će biti potrebna daljnja istraživanje sa što većim brojem ispitanika te adekvatnim trajanjima da bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost CBD-a, kao i temeljna istraživanja za razumijevanje potencijalnog mehanizma djelovanja, ali i najboljeg mogućeg omjera THC-a i CBD-a koji bi doprinio uspješnijem liječenju psihijatrijskih poremećaja koje je sve nužnije.

# 5. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, doc.dr.sc Miroslavu Hercegu na mogućnosti odabira teme mog interesa, svesrdnoj pomoći, brzim odgovorima, razumijevanju i savjetima tokom pisanja ovog diplomskog rada. Također veliko hvala prof.dr.sc. Draženu Begiću na minucioznim savjetima tokom ispravljanja diplomskog rada koji su dodatno pomogli unaprijediti rad te prof.dr.sc. Nevenu Henigsbergu na pomoći.

Hvala mojoj obitelji koja mi je pružila bezuvjetnu podršku u svim trenucima tokom školovanja i bez kojih to ne bi bilo moguće. Vaša vjera u mene dodatan mi je vjetar u leđa za daljnje napredovanje u medicini, ali i ostalim aspektima života.

I zadnje, ali ne najmanje bitno, hvala Antunu na podršci tokom cijelog pisanja diplomskog rada. Hvala ti što vjeruješ u mene u svakom trenutku. Hvala mojim prijateljima, posebice Stipi i Martini što su uvijek bili tu uz mene.

## LITERATURA


1. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(3):833.
2. Sharma P, Murthy P, Bharath MM. Chemistry, metabolism and toxicology of cannabis: Clinical implications. Iran J Psychiatry. 2012;7(4):149-156.
3. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(29-20):495-501.
4. Iversen L. Cannabis and the brain. Brain. 2003;126(6):1252-1270.
5. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current State of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press. 2017.
6. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem Biodives. 2007;4(8):1770-1804.
7. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. J Addict Med. 2011;5(1):1-8.
8. Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview. International Journal of Obesity. 2006;30(13):8.
9. Elphick MR, Egertova M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. philosophical transactions of the royal society. Biological Sciences. 2001;356(1407):381-408.
10. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and preclinical evidence for functional Interactions of Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol. Neuropsychopharmacology, 2017;43(1):142-154.
11. Pertwee, RG. The diverse CB1and CB2receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin. British Journal of Pharmacology. 2008;153(2):199-215.
12. De Caro C, Le, A, Citraro R, De Sarro C, Russo R, Calignano A, Russo E. The potential role of cannabinoids in epilepsy treatment. Expert Review of Neurotherapeutics, 2017;17(11):1069-1079.
13. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nature Reviews Drug Discovery. 2004;3(9):771-784.

14. Mechoulam R, Lumır H. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. Chemistry and physics of lipids. 2002;121(1-2):35-43.
15. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol-recent advances. Chem Biodivers (Review). 2007;4(8):1678-92.
16. Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2017;95(4):311-327.
17. Di Marzo V. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. Trends in Pharmacological Sciences. 2006;27(3):134-140.
18. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. Drug Discov Today. 2017;22(1):105-110.
19. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. Rambam Maimonides Med J. 2013;4(4):e0022.
20. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. Endocrine Reviews. 2006;27(1):73-100.
21. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging targer of pharmacotherapy. Pharmacological Reviews. 2006;58(3)389-462.
22. Wang J, Ueda N. Biology of endocannabinoid synthesis system. Prostaglandins & Other Lipid Mediators. 2009;89(3-4):112-119.
23. Magotti P, Bauer I, Igarashi M, Babagoli M, Marotta R, Piomelli D, i sur. Structure of Human N -Acylphosphatidylethanolamine-Hydrolyzing Phospholipase D: Regulation of Fatty Acid Ethanolamide Biosynthesis by Bile Acids. Structure. 2015;23(3):598-604.
24. Di Tomaso E, Beltramo M, Piomelli D. Brain cannabinoids in chocolate. Nature. 1996;382(6593):677-678.
25. Pacher P. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. Pharmacological Reviews. 2006;58(3):389-462.
26. Shrivastava A, Johnston M, Terpstra K, Bureau Y. Cannabis and psychosis: Neurobiology. Indian Journal of Psychiatry. 2014;56(1):8.
27. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis / schizophrenia: human studies. European Archives of Psychiatry and Clinical. 2009;259(7):413-431.

28. Solowij N, Michie PT. Cannabis and cognitive dysfunction: Parallels with endophenotypes of schizophrenia. J Psychiatry Neurosci. 2007;32(1):30-52.
29. Hurd YL, Wang X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow Edwards D. Marijuana impairs growth in mid gestation fetuses. Neurotoxicol Teratol. 2005;27(2):221-9.
30. Puighermanal E, Marsicano G, Busquets Garcia A, Lutz B, Maldonado R, Ozaita A. Cannabinoid modulation of hippocampal long term memory is mediated by mTOR signaling. Nat Neurosci. 2009;12(9):1152-8.
31. Andreasson S, Engstrom A, Allebeck P, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. Lancet. 1987;2(8574):1483.
32. Zammit S. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. BMJ. 2002;325(7374):1199.
33. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. Am J Epidemiol 2002;156(4):319-27.
34. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU i sur. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. BMJ. 2004;330(7481):11.
35. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ 2002;325(7374):1212-3.
36. Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis. American Journal of Psychiatry. 2018;175(4), 343-350.
37. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M i sur. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet. 2007;370(9598):319-28.
38. Craske MG, Stein MB. Anxiety. Lancet. 2016;388(10063):3048-3059.
39. Kessler RC, Ruscio AM, Shear K, Wittchen HU. Epidemiology of anxiety disorders. Curr. Top. Behav. Neurosci. 2010;2:21-35.
40. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders—First revision. World J. Biol. Psychiatry. 2008;9(4):248-312.

41. Rubino T, Guidali C, Vigano D, Realini N, Valenti M, Massi P i sur. CB1 receptor stimulation in specific brain areas differently modulate anxiety-related behaviour. Neuropharmacology. 2008;54(1):151-160.
42. Viveros M, Marco E, File S. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2005;81(2):331-342.
43. Scherma M, Masia P, Deidda M, Fratta W, Tanda G, Fadda P. New Perspectives on the Use of Cannabis in the Treatment of Psychiatric Disorders. Medicines. 2018;5(4):107.
44. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. izd. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. Str. 271-280.
45. Bisson JI, Cosgrove S, Lewis C, Roberts NP. Post-traumatic stress disorder. BMJ. 2015;351:h6161. doi: 10.1136/bmj.h6161
46. Turna J, Patterson B, Van Ameringen M. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? Depression and Anxiety. 2017;34(11):1006-1017.
47. Reznik I. Post-traumatic stress disorder and medical cannabis use: A naturalistic observational study. Eur. Neuropsychopharmacol. 2012;22(2):363-364.
48. Wilkinson ST, Stefanovics E, Rosenheck RA. Marijuana use is associated with worse outcomes in symptom severity and violent behavior in patients with posttraumatic stress disorder. Journal of Clinical Psychiatry. 2015;76(9):1174-1180.
49. Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. Dialogues Clin Neurosci. 2002;4(1):7-20.
50. Smaga I, Bystrowska B, Gawliński D, Przegaliński E, Filip M. The endocannabinoid/endovanilloid system and depression Curr Neuropharmacol. 2014;12(5):462-74.
51. Gruber AJ, Pope HG, Brown ME. Do patients use marijuana as an antidepressant? Depression. 1996;4(2):77-80.
52. Denson TF, Earleywine M. Decreased depression in marijuana users. Addictive Behaviors, 2006;31(4):738-742.
53. Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Psychological Medicine. 2013;44(4):797-810.
54. Babson KA, Boden MT, Bonn-Miller MO. Sleep quality moderates the relation between depression symptoms and problematic cannabis use among medical cannabis users. Am. J. Drug Alcohol Abuse. 2013;39(3):211-216.