

# Kanabinoidi i psihotični poremećaji

---

**Kudelić, Dan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:531806>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dan Kudelić**

**Kanabinoidi i psihotični poremećaji**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Aleksandra Savića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS KRATICA:**

2-AG – 2-arahidonoilglicerol

5-HT receptor – hidroksitriptamin (serotoninski) receptor

ABHD6 – *alpha/beta-hydrolase domain containing 6*

AEA – anandamid

CA1 – *Cornu ammonis* regija 1

CB2 receptor – kanabinoidni receptor tip 2

CBD – kanabidiol

CHR – *clinical high risk*

CNR1 – gen za kanabinoidni receptor tipa 1

CNR2 – gen za kanabinoidni receptor tipa 2

CUD – *cannabinoid use disorder*

DAGL – diacilglicerol lipaza

DSM-5 – Dijagnostičko-statistički priručnik 5

ECS – endokanabinoidni sustav

EKT – elektrokonvulzivna terapija

FAAH – *fatty acid amine hydrolase*

GABA – gama aminomaslačna kiselina

GIRK – *G protein-coupled inwardly rectifying potassium channel*

GPCR – receptor spregnut s G proteinom

IQ – *intelligence quotient*

MAGL – monoacilglicerol lipaza

MAPK – mitogenom aktivirana protein kinaza

MHC – *major histocompatibility complex*

MK-801 – dizocilpin

MKB-11 – Međunarodna klasifikacija bolesti, 11. revizija

NAPE – N-arahidonoil fosfatidiletanolamin

NAPE-PLD – N-arahidonoil fosfatidiletanolamin fosfolipaza D

NMDA – N-metil-D-aspartat

PPAR – *peroxisome proliferator-activated receptor*

SEP 363856 – ulotaront

tDCS – *transcranial direct current stimulation*

THC – tetrahidrokanabinol

THCV - tetrahidrokanabivarin

TMS – transkranijalna magnetna stimulacija

TRP – *transient potential receptor*

TRPV1 – *transient potential receptor vanilloid type 1*

## **Sadržaj**

Sadržaj	i
Sažetak	ii
Summary	iii
<b>1. Kanabis i kanabinoidi</b>	<b>1</b>
1.1 Kanabis	1
1.2 Fitokanabinoidi	2
1.3 Sintetički kanabinoidi	3
1.4 Psihički poremećaji povezani s uporabom kanabisa	4
1.5 Epidemiologija konzumiranja kanabinoida u Hrvatskoj i Europi	4
<b>2. Endokanabinoidni sustav</b>	<b>6</b>
2.1 Kanabinoidni receptori	6
2.2 Endokanabinoidi	7
2.3 Utjecaj egzogenih kanabinoida na endokanabinoidni sustav	8
<b>3. Psihotični poremećaji</b>	<b>10</b>
3.1 Definicija	10
3.2 Epidemiologija psihotičnih poremećaja	13
3.3 Etiologija	13
3.4 Patofiziologija	16
3.5 Podjela psihotičnih poremećaja i dijagnostički kriteriji	16
3.6 Dijagnostika	18
3.7 Liječenje	19
<b>4. Kanabinoidi i psihotični poremećaji</b>	<b>22</b>
4.1 Endokanabinoidni sustav i psihotični poremećaji	22
4.2 Utjecaj kanabisa na razvoj psihotičnih poremećaja	24
4.3 Kanabis, strukturalne promjene mozga i kognitivni deficiti	24
4.4 Utjecaj kanabisa na pozitivne simptome	26
4.5 Utjecaj kanabisa na negativne simptome	27
<b>5. Primjena kanabinoida u liječenju psihotičnih poremećaja</b>	<b>28</b>
5.1 Kanabinoidi kao potencijalni terapijski agensi	28
5.2 Kanabidiol – potencijalni novi antipsihotik	28

## Sažetak

Naslov: Kanabinoidi i psihotični poremećaji

Autor: Dan Kudelić

Kanabis je psihoaktivna biljka s dugom poviješću uporabe u industrijske, religiozne, medicinske i rekreativne svrhe. Sadrži više od 560 kemijskih spojeva, pri čemu su fitokanabinoidi i terpeni najviše proučavani. Najistaknutiji fitokanabinoidi su tetrahidrokanabinol, primarna psihoaktivna tvar te kanabidiol, tvar bez psihoaktivnog djelovanja, koji je stekao popularnost zbog svojih potencijalnih terapijskih učinaka. Endokanabinoidni sustav sastoji se od endogenih kanabinoida, kanabinoidnih receptora i enzima uključenih u metabolizam kanabinoida te ima važnu ulogu u neuralnom razvoju, regulaciji sinaptičke plastičnosti i neurotransmisiji. Postoji složen odnos između uporabe kanabisa, endokanabinoidnog sustava i psihotičnih poremećaja. Iako su znanstveni dokazi nekih istraživanja dvosmisleni, mnoga istraživanja sugeriraju povezanost između uporabe kanabisa i ranije pojave psihotičnih poremećaja kod osoba s faktorima rizika kao i izraženijih simptoma kod osoba već pogođenih tim poremećajima. Uporaba kanabisa također može uzrokovati prolazna psihotična stanja koja kasnije mogu dovesti do razvoja psihotičnih poremećaja. Zlatni standard i temelj liječenja psihotičnih poremećaja još od 1950-ih su antipsihotici, ali zbog brojnih ograničenja (nuspojave, loša adherencija) znanost desetljećima istražuje alternative ovim lijekovima. Kanabidiol se izdvaja kao obećavajući kanabinoid zbog svog antipsihotičkog djelovanja koje se razlikuje od tradicionalnih antipsihotika te zbog malog broja nuspojava. Rezultati istraživanja sugeriraju da on može biti učinkovit u smanjenju psihotičnih simptoma u populaciji s prvom epizodom psihoze i kod osoba s rizikom za razvoj psihotičnih poremećaja. Unatoč obećavajućim rezultatima, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se bolje razumjeli mehanizmi djelovanja i razvili precizni terapijski protokoli za njegovu primjenu u liječenju psihotičnih poremećaja.

Ključne riječi: kanabis, psihotični poremećaji, endokanabinoidni sustav, tetrahidrokanabinol, kanabidiol

## Summary

Title: Cannabinoids and psychotic disorders

Author: Dan Kudelić

Cannabis is a psychoactive plant with a long history of use for industrial, religious, medical, and recreational purposes. It contains more than 560 chemical compounds, with phytocannabinoids and terpenes being the most studied. The most prominent phytocannabinoids are tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive compound, and cannabidiol, a non-psychoactive compound that has gained popularity due to its potential therapeutic effects. The endocannabinoid system consists of endogenous cannabinoids, cannabinoid receptors, and enzymes involved in cannabinoid metabolism and plays a crucial role in neural development, synaptic plasticity regulation, and neurotransmission. There is a complex relationship between cannabis use, the endocannabinoid system, and psychotic disorders. While the scientific evidence from some studies is ambiguous, many studies suggest a connection between cannabis use and the earlier onset of psychotic disorders in individuals with risk factors, as well as more severe symptoms in those already affected by these disorders. Cannabis use can also lead to transient psychoses that may later progress to persistent psychotic disorders. The gold standard and foundation for the treatment of psychotic disorders since the 1950s have been antipsychotics, but due to numerous limitations (side effects, poor adherence), science has been researching alternatives to these drugs for decades. Cannabidiol stands out as a promising cannabinoid due to its antipsychotic effects, which differ from traditional antipsychotics, and its low number of side effects. Research results suggest that cannabidiol may be effective in reducing psychotic symptoms in populations with a first episode of psychosis and in individuals at risk of developing psychotic disorders. Despite promising results, further research is needed to better understand the mechanisms of action and to develop precise therapeutic protocols for its use in the treatment of psychotic disorders.

Key words: cannabis, psychotic disorders, endocannabinoid system, tetrahydrocannabinol, cannabidiol



## 1. Kanabis i kanabinoidi

### 1.1 Kanabis

Kanabis (*Cannabis sativa* L.), odnosno konoplja, psihoaktivna je biljka iz obitelji Cannabaceae koja je, prema paleobotaničkim istraživanjima, bila udomaćena prije oko 12000 godina na području centralne Azije (1). Svojim širenjem došla je u kontakt s mnogo svjetskih kultura, a danas se može naći u svim područjima s umjerenom i tropskom klimom, osim u vlažnim, tropskim prašumama (2).

Kanabis je biljka koja prati čovječanstvo od davnina, a razni povijesni i arheološki zapisi svjedoče o njejoj raznolikoj uporabi u industrijske, medicinske, prehrambene i duhovne svrhe. Od drevnih Kineza koji su ga uzgajali kao hranu i za proizvodnju užadi (3,4), preko Egipćana i Grka gdje je korišten kao lijek (5,6), hinduista koji su ga smatrali omiljenom hranom boga Shive (7) sve do Europljana, kod kojih ga je, prema nekim izvorima, u medicinsku upotrebu uveo William O'Shaugnessy u 19. stoljeću (8).

Riječ je o dvodomnoj i jednogodišnjoj biljci kod koje se muške i ženske jedinke razvijaju zasebno, a u rijetkim slučajevima moguć je i hermafroditски razvoj. Ženske jedinke, za razliku od muških, imaju veći psihofarmakološki značaj zbog značajnije koncentracije kanabinoida i terpena (9). Vrsta *Cannabis sativa* L. može se prema fenotipu podijeliti na dvije podvrste – *C. sativa* subsp. *sativa* i *C. sativa* subsp. *indica*. Također, neki istraživači u tu podjelu dodaju i treću podvrstu, *C. ruderalis*, biljku porijeklom iz centralnog dijela Rusije (8). Kultivari sative fenotipski su karakterizirani kao visoke biljke sa šire razmaknutim granama i dugim i tankim listovima, koriste se primarno za proizvodnju vlakana, ulja i hrane za životinje. Kultivari indike su niže, grmolike biljke sa širim listovima i poznatim psihoaktivnim svojstvima (10). Osim botaničke, postoji i kolokvijalna podjela koju koriste rekreativni i medicinski konzumenti kanabisa prema fizičkim učincima određene podvrste, no ta podjela nije znanstveno utemeljena. Prema toj podjeli „sativa“ izaziva osjećaje ushita i energiziranosti te je više psihoaktivna, a za „indiku“ se smatra da posjeduje dominantno opuštajuća i umirujuća svojstva (11).

Biljka kanabisa sadržava više od 560 kemijskih spojeva, od kojih oko 140 otpada na fitokanabinoide te oko 120 na terpene, a od ostalih spojeva prisutni su razni ugljikovodici, ugljikohidrati, alkoholi, masne kiseline, nekanabinoidni fenoli, esteri i dušikovi spojevi (12–14). Farmakološki aktivne tvari, poglavito fitokanabinoidi i terpeni proizvode se pomoću trihoma, dlakastih izdanaka koncentriranih oko ženskog cvijeta te se izlučuju na površinu u obliku ljepljive, viskozne smole (15).

Terpeni su kemijski spojevi koji biljkama daju karakteristične okuse i mirise, a u biljci kanabisa najčešće su prisutni  $\alpha$ -pinen, mircen, limonen, linalol i  $\beta$ -kariofilen (16).  $\alpha$ -pinen inhibira acetilkolinesterazu u mozgu te na taj način može umanjiti kognitivnu disfunkciju induciranu intoksikacijom THC-om (17), mircen pokazuje analgetički učinak stimulacijom otpuštanja endogenih opioda mehanizmom posredovanim preko  $\alpha$ 2-adrenergičkih receptora (18,19), a  $\beta$ -kariofilen, kao agonist kanabinoidnog receptora tipa 2, djeluje protuupalno bez psihoaktivnog učinka (9,20). Osim samostalnih učinaka, terpeni interagiraju s kanabinoidima u vidu sinergističkog, tzv. kanabinoidno-terpenskog učinka pratioca (eng. *entourage effect*), gdje terpeni olakšavaju prolazak kroz krvno-moždanu barijeru i/ili mijenjaju metabolizam u jetri te time mogu doprinijeti subterapijskom ili pak supraterapijskom učinku određene doze (9).

Kanabis se najčešće konzumira pušenjem ručno motanih cigareta sa smjesom duhana i marihuane tzv. „džointa“, pomoću bongaa, lule ili oralnom ingestijom (21).

## 1.2 Fitokanabinoidi

Fitokanabinoidi, odnosno egzogeni kanabinoidi su kanabinoidi dobiveni iz biljke kanabisa. Toj skupini pripadaju spojevi poput kanabigerola, kanabinola, kanabikromena, kanabitriola, kanabinodiola, a povijesno, medicinski i pop-kulturno najznačajniji i najviše istraženi spojevi su kanabidiol (CBD) i  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol (THC) (12).

### a) $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol

THC je glavni psihoaktivni sastojak kanabisa (22). Nakon inhalacije apsorpcija u krvotok je praktički trenutačna te se vršna koncentracija u plazmi javlja u rasponu od 3 do 10 minuta, (23) dok je kod oralne konzumacije vrijeme apsorpcije sporije te se značajne razine THC-a u plazmi javljaju tek nakon sat vremena (24). Zbog lipofilne naravi, THC se distribuira u masna i dobro prokrvljena tkiva (mozak, pluća, srce, jetra) s kasnijom redistribucijom u manje prokrvljena tkiva (25). Metabolizam THC-a odvija se primarno u jetri pomoću citokroma P450 (CYP 450) izoenzima CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Primarni metaboliti su 11-hidroksi-THC, koji ima psihoaktivna svojstva (26), te 11-karboksi-THC, koji se nakon glukuronidacije izlučuje urinom i fecesom (27). Također, metabolizam se može odvijati i u tkivima koja eksprimiraju CYP450 (mozak i tanko crijevo) (28). Zbog svoje lipofilne strukture, THC može prolaziti kroz krvno-placentalnu barijeru i biti izlučen dojenjem u majčinom mlijeku (29).

Konzumacija preparata koji sadrže THC izaziva osjećaje ugone, opuštanja, zadovoljstva, ali isto tako njegovo djelovanje narušava učenje, pamćenje, motornu koordinaciju, planiranje, organiziranje (30). Dugotrajna uporaba povezana je s pojavom tolerancije, ovisnosti, kognitivnih deficita te psihičkih i psihotičnih poremećaja, o čemu će detaljnije biti riječ u daljnjem tekstu (31).

## **b) Kanabidiol**

CBD je uz THC najpoznatiji i najistraženiji, te je tijekom posljednjih godina doživio veliki komercijalni procvat na tržištu *lifestyle* proizvoda, gdje se predstavlja kao svojevrsna panacea novog doba. Radi se o fitokanabinoidu, izoliranom tridesetih godina prošlog stoljeća, koji za razliku od THC-a ne posjeduje psihoaktivna svojstva (32). Također je lipofilan pa se nakon primjene brzo raspođjeljuje u masna i dobro vaskularizirana tkiva poput mozga, pluća, srca, jetre, slezene i u masno tkivo s kasnijom raspođjelom u manje vaskularizirana tkiva (33). Zbog toga su apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija ovisni o načinu primjene, formulaciji i dozi lijeka, režimu uzimanja i prehrani (34). Preparati CBD-a mogu se uzimati u obliku ulja, inhalacije pare ili dima, intravenozno ili transdermalno (35,36). Metabolizira se u jetri, a metaboliti se izlučuju primarno fecesom, te u manjoj mjeri urinom (37). Većina studija primjenjivala je CBD u obliku oralnih preparata te je bioraspoloživost bila skromnih 6 % (32), a sigurnosni profil zadovoljavajuć s minimalnim neželjenim učincima ovisnim o dozi (38).

Aktivno sudjeluje u raznim staničnim i fiziološkim procesima poput upale, apoptoze, oksidativnog oštećenja i fibroze te posjeduje i anksiolitička, analgetička, protuupalna i antioksidacijska svojstva (39).

### **1.3 Sintetički kanabinoidi**

Sintetički kanabinoidi su strukturalno heterogena i često korištena sredstva zlouporabe, a poznati su pod uličnim imenima poput *K2*, *Spice*, *Rainbow*, *Galaxy*. Proizvodi su sastavljeni od mješavine sušenih biljaka poprskanom ekstraktom sintetskog kanabinoidea, reklamiraju se kao osvježivači zraka, soli za kupanje, umjetna gnojiva i drugi proizvodi koji nisu namijenjeni za ljudsku ingestiju čime se izbjegava zakonska regulacija. Mogu se naći na raznim mjestima poput „smart shopova”, benzinskih postaja i kioska. Najčešće se konzumiraju pušenjem džointova, no postoje i pripravci u obliku tekućina za e-cigarete i parilice. Konzumacijom takvih proizvoda postižu se učinci slični pušenju marihuane, no većeg intenziteta i kraćeg trajanja. Nakon inhalacije, kao i kod THC-a, dolazi do brze apsorpcije i distribucije u dobro vaskularizirana tkiva. Metabolizam ovisi o kemijskoj

strukturi, a zbog svoje lipofilnosti podložni su reakcijama 1. faze (alkilna i aromatska oksidacija) i 2. faze (glukuronidacija, sulfatacija) metabolizma, a dobiveni metaboliti često zadržavaju psihoaktivna svojstva. Ekskrecija se primarno vrši urinom (40). Akutna intoksikacija sintetičkim kanabinoidima izaziva agitaciju, anksioznost, mučninu, povraćanje, vizualne i auditivne halucinacije, hipertenziju, kognitivne smetnje i smetnje pamćenja (41). Osim toga, moguće su i ozbiljnije reakcije i smrtni ishodi zbog tahiaritmija, iznenadnog srčanog zastoja, akutnog bubrežnog oštećenja, zatajenja jetre, suicidalnih misli i samoozljeđivanja (42).

#### **1.4 Psihički poremećaji povezani s uporabom kanabisa**

U petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika (DSM-5), psihički poremećaji povezani s uporabom kanabisa podijeljeni su na: poremećaj uporabe kanabisa, intoksikaciju kanabisom, sustezanje od kanabisa, kanabisom uzrokovane psihičke poremećaje i nespecificirane poremećaje povezane s kanabisom.

Poremećaj uporabe kanabisa (eng. *cannabis use disorder*, CUD) definiran je štetnom uporabom kanabisa koja dovodi do klinički značajnih smetnji koju su prisutne barem godinu dana, a za dijagnozu su potrebne barem dvije od sljedećih značajki: korištenje kanabisa u većim količinama ili u dužem periodu od onog u kojem se to željelo, prisutna želja ili neuspješni pokušaj smanjivanja uporabe, provođenje velike količine vremena kako bi se kanabis pribavio i koristio, snažna želja za korištenjem kanabisa, kontinuirana uporaba kanabisa unatoč smanjenom radnom, socijalnom i interpersonalnom funkcioniranju, korištenje kanabisa u situacijama koje bi mogle imati štetni učinak na fizičko zdravlje, kontinuirana uporaba kanabisa unatoč svjesnosti o problemima koje izaziva u fizičkom ili psihološkom aspektu, pojava tolerancije i simptoma sustezanja.

Poremećaji uporabe kanabisa posebno su značajni kod populacije oboljele od psihotičnih poremećaja. Istraživanja su pokazala da osobe s psihotičnim poremećajima koriste kanabis u većoj mjeri od osoba u općoj populaciji (43) što dovodi do većeg broja relapsa, dužih hospitalizacija i izraženijih pozitivnih psihotičnih simptoma (44) i smanjene adherencije u propisanoj antipsihotičnoj terapiji (45).

#### **1.5 Epidemiologija konzumiranja kanabinoida u Hrvatskoj i Europi**

Podaci Europskog izvješća o drogama (2021.) govore da je otprilike 83 milijuna ili 28,9 % odraslih osoba (u dobi od 15 do 64 godine) u Europskoj uniji barem jedanput tijekom života konzumiralo opojne droge. Iskustvo uporabe droga češće navode muškarci (50,6 milijuna) nego žene (32,8 milijuna). Najčešće konzumirana droga jest kanabis (47,6

milijuna muškaraca i 30,9 milijuna žena). Razine uporabe kanabisa tijekom života znatno se razlikuju među pojedinim zemljama, a kreću se od približno 4 % odraslih osoba na Malti do 45 % odraslih osoba u Francuskoj. Procjenjuje se da je 17,4 milijuna mlađih odraslih osoba (u dobi od 15 do 34 godine) tijekom 2019. godine konzumiralo droge (16,9 %), pri čemu je to navelo dvostruko više muškaraca (21,6 %) nego žena (12,1 %).

Kanabis je najčešće konzumirana opojna droga među svim dobnim skupinama. Najčešći način konzumacije je pušenje, često pomiješano s duhanom. Procjenjuje se da je u Europskoj uniji 78,5 milijuna odraslih osoba (u dobi od 15 do 64 godine), odnosno 27,2 % populacije te dobne skupine u nekom trenutku života probalo kanabis. Istraživanja opće populacije upućuju na to da među odraslim osobama u dobi od 15 do 64 godine u Europskoj uniji ima otprilike 1,8 % svakodnevnih ili gotovo svakodnevnih konzumenata kanabisa, koji su konzumirali kanabis 20 ili više dana u prethodnom mjesecu, od kojih je većina (61 %) mlađa od 35 godina.

U 24 zemlje s dostupnim podacima ukupan broj osoba koje su prvi put uključene u tretman zbog problema povezanih s uporabom kanabisa povećao se za 45 % u razdoblju od 2009. do 2019. Petnaest zemalja prijavilo je povećanje u razdoblju od 2009. do 2019. Sveukupno gledano, 51 % osoba koje su 2019. prvi put uključene u tretman zbog problema povezanih s uporabom kanabisa navelo je da ga je konzumiralo svakodnevno tijekom prethodnog mjeseca (46).

U Hrvatskom sustavu liječenja još uvijek su najviše su zastupljeni heroinski ovisnici (3.946 – 72 %), dok su kanabinoidi kao glavno sredstvo ovisnosti na drugom mjestu s udjelom od 12 %. Prosječna dob prvog konzumiranja bilo kojeg psihoaktivnog sredstva u Hrvatskoj je 15,9 godina, a prosječna dob osoba liječenih zbog kanabinoida 16,1 godina (47).

## 2. Endokanabinoidni sustav

Endokanabinoidni sustav (ECS) je sustav sastavljen od endogenih kanabinoida (endokanabinoida), kanabinoidnih receptora i proteina koji sintetiziraju, transportiraju i razgrađuju endokanabinoide. Ovaj sustav ima centralnu ulogu u razvoju živčanog sustava, a nakon razvoja dalje modulira njegovu aktivnost i funkciju. Većina sastavnica ECS-a ima svojstvo multifunkcionalnosti pa tako utječu na mnoge signalizacijske puteve, a u isto vrijeme mnogi signalizacijski putevi recipročno utječu na ECS (48).

### 2.1 Kanabinoidni receptori

Postoje 2 tipa kanabinoidnih receptora: tip 1 i tip 2, ali se određeni kanabinoidi, pogotovo aciletanolamid, mogu vezati i na druge receptore poput TRP (eng. *transient receptor potential channel*) i PPAR (eng. *peroxisome proliferator-activated receptor*) receptora (49).

Kanabinoidni receptor tip 1 (CB1) i tip 2 (CB2) su receptori spregnuti s G proteinima i to Gi i Gq vrste. Inhibiraju adenil-ciklazu i određene naponske kalcijske kanale, stimuliraju mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK) i kalijeve kanale (GIRK) te regrutiraju beta-arestine (proteini koji sudjeluju u unutarstaničnom signaliziranju) (50).

CB1 receptori, kodirani *CNR1* (eng. *cannabinoid receptor 1*) genom, ponajviše su zastupljeni u središnjem živčanom sustavu (moždana kora, bazalni gangliji, hipokampus, mali mozak) (51) i to poglavito na GABA interneuronima, ali nađeni su i na glutaminergičkim, serotonergičkim, kolinergičkim i glicinergičkim neuronima. Svojom aktivacijom inhibiraju otpuštanje GABA-e i drugim ekscitatornih aminokiseline i susljedno tome reguliraju otpuštanje drugih neurotransmitora (acetilkolina, dopamina, histamina, serotoninina, noradrenalina, prostanoida i opioidnih peptida) (52). Lokalizirani su na presinaptičkim djelovima aksona, no mogu biti izraženi i na dendritima i tijelima neurona pa čak i na mitohondrijima (53–55). Izraženost i uloga CB1 receptora na stanicama glije još uvijek se istražuje, a neka istraživanja su pokazala njihovu prisutnost i u astrocita (56,57). Strukturalno, CB1 receptori su najviše zastupljeni u dorzalnem i ventralnom strijatumu, direktnom aksonskom putu iz globusa pallidusa do substantije nigre, a u malom mozgu u području paralelnih, penjajućih i košarastih stanica (58,59). Osim u središnjem živčanom sustavu, prisutni su i u mnogim drugim organima i tkivima poput jetre, masnog tkiva i kože.

CB2 receptori, kodirani *CNR2* (eng. *cannabinoid receptor 2*) genom, u najvećoj su mjeri izraženi na stanicama imunskog sustava, poput mikroglije, a na neuronima su zastupljeni u puno manjem obimu nego CB1 receptori (60). Ekspresija na neuronima inducirana je

patološkim zbivanjem na neuronu kao na primjer prilikom ozljede živca ili upale (61). U tim se slučajevima izraženost CB2 receptora može povećati i do 100 puta u odnosu na bazalnu razinu (62).

CB1 i CB2 receptori pokazuju funkcionalnu selektivnost pri kojoj različiti ligandi mogu aktivirati različite signalne puteve. Naime, receptori mogu poprimiti različite konformacije pri kojima određeni ligandi imaju veći ili manji afinitet za receptor (63,64). Osim toga, ovi receptori imaju i sposobnost dimerizacije i multimerizacije s drugim G-protein spregnutim receptorima te na taj način potencirati svoj krajnji učinak preko različitih signalizacijskih puteva. Istraživanja, koja su se primarno bavila CB1 receptorima, pokazala su mogućnost interakcije s D2 dopaminskim, oreksin A, adenzin 2A i  $\Delta$ -opioidnim receptorima (65–69).

TRP kanali, pogotovo TRPV1, mogu biti aktivirani endokanabinoidom anandamidom pod određenim uvjetima (70). Anandamid također može aktivirati i PPAR- $\alpha$  i PPAR- $\gamma$  koji imaju utjecaj na transkripciju gena (71).

## **2.2 Endokanabinoidi**

Endogeni kanabinoidi su lipidne signalizacijske molekule koje aktiviraju kanabinoidne receptore. Najznačajniji i najviše istraženi su 2-arahidonil-glicerol (2-AG), koji je također i intermedijarni produkt u metabolizmu lipida i važan izvor arahidonske kiseline u sintezi prostaglandina te anandamid (N-arahidonil etanolamin, AEA) (72–74). Prekursori ovih molekula nalaze se u lipidnim membranama te se prilikom depolarizacije ili aktivacije receptora spregnutih s G-proteinima mogu brzo otpustiti u izvanstanični prostor za razliku od klasičnih neurotransmitora koji se sintetiziraju i onda pohranjuju u sinaptičke mjehuriće. 2-AG je potentan agonist CB1 i CB2 receptora, dok je anandamid slab agonist CB1 receptora i još slabiji agonist CB2 receptora te na taj način može antagonizirati efekt jakih agonista u uvjetima niske ekspresije receptora (75,76).

Postoji više načina sinteze endokanabinoida koji ovise o vrsti tkiva i (pato)fiziološkim procesima. Najznačajniji put nastanka 2-AG-a sastoji se od 2 koraka. U prvom koraku miče se inozitol trifosfat s fosfatidil-inozitol-bisfosfonata koji sadrži arahidonoilsku skupinu, a u drugom koraku miče se acilna skupina s prve pozicije. Enzim zaslužan za taj proces je diacilglicerol lipaza, koja se javlja u 2 izoforme (77). Diacilglicerol lipaza  $\alpha$  zaslužna je za stvaranje 2-AG-a u sinaptičkoj regiji, a diacilglicerol lipaza  $\beta$  za stvaranje 2-AG-a u stanicama mikroglije (78). AEA nastaje hidrolizom N-arahidonoil-fosfatidil-etanolamina (NAPE) posredovanu enzimom NAPE-PLD, koji se nalazi u presinaptičkoj regiji, ali opisani su i drugi načini sinteze koji su ovisi o vrsti tkiva (79,80). Da bi mogli ostvariti svoj učinak

endokanabinoidi se nakon sinteze u unutarstaničnom prostoru moraju transportirati u vanstanični prostor, a potom opet unutar stanice kako bi ih enzimi mogli razgraditi. Polarna struktura im onemogućava prolaz jednostavnom difuzijom stoga im je nužan transportni protein, a istraživanja su pokazala da AEA i 2-AG koriste isti endokanabinoidni membranski transporter (81). Endokanabinoidna signalizacija prekida se hidrolizom arahidonske grupe 2-AG-a i AEA-a. Hidroliza 2-AG-a u središnjem živčanom sustavu primarno se dešava djelovanjem monoacilglicerol lipaze i ABHD6 (82). Monoacilglicerol lipaza u najvećoj se mjeri nalazi na presinaptičkom dijelu neurona (83), a ABHD6 na dendritima ekscitatornih neurona u moždanoj kori (84). Hidrolaza amida masnih kiselina (eng. *fatty acid* amide hydrolase, FAAH) hidrolizira AEA, no može i razgrađivati druge amide masnih kiselina poput palmitoil- i oleoil-etanolamida (85). Na ove načine nastala arahidonska kiselina može postati supstratom ciklooksigenaza za stvaranje prostaglandina (74). Drugi mogući način razgradnje i AEA-a i 2-AG-a je direktna razgradnja pomoću ciklooksigenaze-2 u kojima kao produkti nastaju prostamidi (iz AEA-a) i prostaglandinski glicerol esteri (iz 2-AG-a) (86).

Endokanabinoidi u zreloom, razvijenom mozgu imaju funkciju retrogradnih glasnika te na taj način utječu na sinaptičku plastičnost (87). Otpuštaju se iz postsinaptičkog neurona i vežu za presinaptičke receptore i suzbijaju neurotransmisiju. Mogu djelovati u vidu prolaznih i trajnih učinaka. Oba učinka uključuju inhibiciju postsinaptičkog neurona depolarizacijom i ulaskom kalcijevih iona u stanicu ili aktivacijom s Gq/11-povezanih GPCR-ova. Prolazni, kratkotrajni učinci su depolarizacijom stimulirana supresija ekscitacije/inhibicije, ovisno o vrsti suzbijene neurotransmisije i metabotropno stimulirana supresija ekscitacije/inhibicije (88). Dugotrajna depresija sinapsi javlja se nakon ponavljajućih niskofrekventnih stimulusa ekscitatornih sinapsi, a njena pojavnost ovisna je o prisutnosti endokanabinoida. Nakon uspostave dugotrajne depresije sinapse, ona postaje neovisna o prisutnosti endokanabinoida ili CB1 receptora (89,90).

Osim retrogradne signalizacije, endokanabinoidi mogu direktno utjecati na ekscitabilnost neurona modulacijom ionskih kanala (91), aktivacijom GIRK kanala (92), utjecajem na hiperpolarizacijom aktivirane kationske kanale, modulacijom 5HT3 (93), TRPV1 (70), GABA-A (94) i glicinskih receptora. (95)

### **2.3 Utjecaj egzogenih kanabinoida na endokanabinoidni sustav**

THC je parcijalni agonist CB1 receptora, koji se nalazi primarno u središnjem živčanom sustavu i CB2 receptora prisutnog na stanicama imunološkog sustava (88). Aktivacijom CB1 receptora može prouzročiti stanja euforije, kognitivne disfunkcije i intenzivirati



negativna emocionalna stanja poput anksioznosti, (96) te indirektno stimulirati otpuštanje dopamina (97).

Sintetski kanabinoidi imaju farmakodinamski profil sličan THC-u, ali za razliku od njega, kanabinoidi snažni su agonisti CB1 i CB2 receptora (40).

CBD djeluje preko nekompetitivne, negativne alosteričke modulacije CB1 receptora, pokazuje niski afinitet za CB1 i CB2 receptore, nije njihov primarni ligand, no može utjecati na njihovu signalizaciju mijenjajući endokanabinoidni tonus (98). Također, opaženo je i agonističko djelovanje na serotoninske 5-HT<sub>1A</sub> receptore pomoću kojeg ostvaruje anksiolitički efekt (99).

Predviđane i opažene interakcije THC-a i endokanabinoida su kompleksne. THC i anandamid su nisko potentni agonisti, dok je 2-AG jači agonist CB1 receptora (100). U uvjetima pri kojima je CB1 receptor slabije izražen ili je postsinaptično vezanje ograničeno, THC može antagonizirati učinak signalizacije 2-AG-a (101). Pod drugim uvjetima, THC i anandamid mogu biti potentni agonisti CB1 receptora (102). Eksperimentalna istraživanja pokazala su da se akutni odgovor na konzumaciju kanabisa sastoji i od agonizma i od antagonizma CB1 receptora budući da je davanje ponavljanih, visokih doza CB1 antagonista, rimonabanta, skromno smanjio subjektivni osjećaj „higha“ dok je u isto vrijeme značajno smanjio tahikardiju izazvanu kanabisom (103).

CBD, osim negativne alosteričke modulacije CB1 receptora, može djelovati i na način da pojačava učinak endokanabinoida. CBD može inhibirati anandamid amidazu (104), enzim koji razgrađuje anandamid te spriječiti ulazak anandamida u stanice posredovan transporterom i time pojačavati učinak anandamida (105).

### **3. Psihotečni poremećaji**

#### **3.1 Definicija**

Psihotečni poremećaji (psihoze) su duševni poremećaji karakterizirani specifičnim promjenama u jednoj ili više domena funkcioniranja. Simptomi koji se javljaju su sumanutosti, obmane osjetila, poremećaji mišljenja ili govora, poremećaji motoričke aktivnosti te negativni simptomi poput poremećaja afektivnosti, autizma, alogije, anhedonije i avolucije (106). Psihotečni poremećaji mogu se definirati i kao stanje u kojem postojanje psihotečnih simptoma ispunjava dijagnostičke kriterije za određenu bolest, pri čemu „psihotečni simptomi“ označavaju manifestaciju kognitivne ili perceptivne disfunkcije. DSM-5, dijagnostički priručnik Američkog psihijatrijskog društva, definira psihotečne poremećaje po kliničkim sindromima i razlikuje ih na temelju trajanja simptoma, kliničke slike, uzroka i odnosa psihotečnih simptoma s poremećajima raspoloženja (107).

Radi se o složenoj i raznovrsnoj skupini stanja, a iako ne postoji jedinstvena definicija, ono što im je svima zajedničko je promijenjeno percipiranje i testiranje stvarnosti. Javljaju se kao samostalni, primarni poremećaji ili kao popratni simptom raznih psihijatrijskih, neuroloških i razvojnih bolesti ili intoksikacija, kada se nazivaju sekundarnima. Ključne značajke koje definiraju psihotečne poremećaje su prvenstveno sumanutosti, obmane osjetila i poremećaji mišljenja odnosno govora.

#### **a) Sumanutosti (deluzije)**

Sumanutosti su fiksirana kriva uvjerenja koja nisu dostupna racionalnoj korekciji i nisu u skladu s kulturalnim iskustvom pojedinca. Njihov sadržaj može biti raznolik, a spadaju u sadržajne poremećaje mišljenja (108). Najčešće su deluzije progona u kojima osoba misli da je neka druga osoba, grupa, organizacija uhodi i progoni te da joj želi nauditi. Česte su i deluzije odnosa kod kojih osoba misli da su određene geste i komentari ljudi u svakodnevnom životu i medijima te slučajni događaji u okolini usmjereni njoj i da predstavljaju neko posebno značenje. Grandiozne deluzije odnose se na mišljenje da ta osoba posjeduje izvanredne moći, da je slavna, značajna ili predestinirana za nešto velebno. Kod erotomanskih deluzija osoba misli da je druga osoba zaljubljena u nju, u nihilističkim deluzijama javlja se uvjerenje da će se dogoditi nešto katastrofalno, dok su osobe sa somatskim deluzijama zaokupirane svojim zdravljem i tijelom. Deluzije vezane za osjećaj gubitka kontrole nad umom i tijelom često su bizarne i mogu se ispoljavati kroz uvjerenja o inserciji, oduzimanju ili manipulaciji nekog objekta ili dijela tijela od strane izvanjske sile (106).

Sumanutosti treba razlikovati od iskrivljenih mišljenja, krivih uvjerenja i precijenjenih ideja koja nisu nužno psihopatološke naravi, a razlikuju se prvenstveno po tome što su dostupna racionalnoj korekciji, dok deluzije nisu. Za sumanutosti ne postoji nikakvo racionalno i logičko objašnjenje, niti logične uzročno-posljedične veze, a nisu razumljive ljudima iz iste kulturalne pozadine (108).

### **b) Obmane osjetila (halucinacije)**

Halucinacije su poremećaji opažanja pri kojima osoba opaža nešto što zapravo ne postoji. Nisu izazvane nikakvim zbiljskim osjetilnim podražajem, vividne su i jasne, intenziteta kao i stvarna opažanja te nisu pod voljnom kontrolom. Mogu se javiti obmane svih modaliteta osjetila, a najčešće se javljaju auditorne (slušne) halucinacije (106). Slušne halucinacije javljaju se kao jednostavne (akoazmi) i to u obliku tona, zvuka, šuma, pucketanja, a mogu se javiti i složene halucinacije (fonemi) glasa, glazbe, buke. Posebna vrsta auditornih halucinaciju su imperativne halucinacije koje naređuju osobi da nešto učini (108).

Da bismo nešto proglasili halucinacijom u užem, psihopatološkom smislu, ona se mora javiti u stanju budnosti. Naime, postoje i takozvane hipnagogne odnosno hipnopompne halucinacije koje se javljaju pri usnivanju odnosno razbuđivanju i ne smatraju se patološkim fenomenom (to su tzv. pseudohalucinacije) (106,108).

Također u nekim posebnim slučajevima halucinacije se mogu smatrati normalnim unutar određenog religioznog i kulturnog aspekta kao na primjer „dar jezika“ kod osoba kršćanske vjeroispovijesti (106).

Naposljetku, halucinacije treba razlikovati od iluzija, gdje stvarno postoji osjetilni podražaj, samo se tumači iskrivljeno, a mogu se javljati i u osoba bez psihopatologije (npr. pri jakom umoru) (108),

### **c) Poremećaji mišljenja/govora**

Poremećaji mišljenja dijele se na sadržajne i formalne poremećaje. Sadržajni poremećaji mišljenja obilježeni su pogrešnim tumačenjima značenja misaonog sadržaja, a u njih spadaju precijenjene, prisilne i sumanute misli.

Formalni poremećaji mišljenja karakterizirani su gubitkom normalnog misaonog duktusa (108). Obično se mogu procijeniti načinom na koji osoba odgovara na pitanja, a odgovori mogu biti neizravno povezani ili pak kompletno nepovezani s postavljenim pitanjem (106). Formalni poremećaji mišljenja mogu biti brojni, a javljaju se u obliku disociranog mišljenja (struktura i sintaksa rečenica su očuvane, asocijacije su nepovezane i nelogične, mišljenje

nema cilja), salate od riječi (ekstremni oblik disociranog mišljenja, očituje se nizanjem riječi ili dijelova riječi), inhibiranog mišljenja (subjektivni doživljaj bolesnika o nepravilnom, sporom ili zaustavljenom procesu obrade misli), inkohherentnog mišljenja (mišljenje rascjepkano na dijelove koji sami po sebi mogu imati smisao, ali u cijelini ga nemaju), verbigeracije (besmisleno ponavljanje iste riječi ili rečenice) i bloka misli (nagli prekid u toku misli bez očitog razloga) (108).

Poremećaji govora se mogu javiti u obliku alogije (siromaštvo govora, bolesnik koristi jednostavne izraze), mutizma (prekid verbalne komunikacije), koprofalije (ponavljanje opscenih riječi ili fraza) i eholalije (ponavljanje riječi ili rečenica koje su posljednje izgovorene) (108).

#### **d) Poremećaj motorike**

Poremećaji motorike mogu se očitovati raznim načinima kvantitativne ili kvalitativne prirode. Kvantitativni poremećaji javljaju se u rasponu od ekstremne motoričke agitacije, preko motoričke inhibicije do katatonije. Kvalitativni poremećaji su katalepsija (ukočeno držanje pri kojem bolesnik zauzima neobičan položaj tijela), voštana savitljivost (stanje u kojem se bolesnika može postaviti u određeni položaj bez njegova otpora te se taj položaj zadržava dulje vrijeme), ehopraksija (ponavljanje tuđih pokreta), automatska poslušnost (podvrgavanje tuđoj volji), manirizam (bizarni, nepotrebni, pretjerano naglašeni pokreti), grimasiranje i stereotipije (ponavljanje besmislenih pokreta).

Katatonija je entitet pri kojem pacijenti gube sposobnost reaktivnosti na događaje iz okoline te se javljaju poremećaji psihomotornih funkcija. Javlja se u obliku negativizma preko raznih bizarnih položaja pa sve do stupora (nepokretnost i bez odgovora na vanjske podražaje). Moguć je i nastanak katatoničnog uzbuđenja pri kojem bolesnici postaju agitirani i destruktivni bez ikakvog povoda (108).

#### **e) Negativni simptomi**

Dok se pozitivni simptomi odnosne na one simptome koji su „nadodani“ na normalne psihološke funkcije i kao takve ne postoje u osoba bez psihopatologije (halucinacije, sumanutosti, poremećaji mišljenja/govora), negativni simptomi se odnosne na gubitak u odnosu na razinu zdravog funkcioniranja (108). Najčešće su povezani sa shizofrenijom, dok se u ostalim psihotičnim poremećajima se javljaju značajno rjeđe (106). Najčešći negativni simptomi su afektivna nivelacija (izostanak emocionalne reakcije), avolicija (nesposobnost započinjanja i održavanja k cilju usmjerena ponašanja), apatija (stanje bez osjećaja obilježeno ravnodušnošću, nereagiranjem na uobičajene podražaje), abulija

(potpuni gubitak volje), anhedonija (nemogućnost doživljavanja zadovoljstva) i autizam (poremećaj doživljavanja ličnosti i vanjskog svijeta, osoba se povlači u sebe) (108).

### **3.2 Epidemiologija psihotičnih poremećaja**

Dob u kojoj se psihoze prvi put javljaju i njihov tijek variraju ovisno o osnovnom poremećaju. Najčešći psihotični poremećaji – shizofrenija, bipolarni poremećaj i depresija s psihotičnim simptomima, obično počinju u drugom ili trećem desetljeću života, dok se sumanutni poremećaji češće razvijaju u srednjoj životnoj dobi. Sekundarne psihoze koje prate neurodegenerativne bolesti poput Alzheimerove bolesti, vaskularne demencije, Parkinsonove i Huntingtonove bolesti te demencije Lewyjevih tjelešaca započinju u starijoj životnoj dobi. Psihotični simptomi uzrokovani zloupotrebom droga ili propisanim lijekovima i simptomi uzrokovani medicinskim poremećajima poput sistemskog eritemskog lupusa, epileptičkih napadaja ili povišene tjelesne temperature mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi (107).

Primarni psihotični poremećaji, posebno shizofrenija i shizoafektivni poremećaj obično evoluiraju kroz prodromalnu fazu do progresivne i kronične faze (109). Međutim, tijek bolesti je nepredvidiv, a učestalost, broj i vrste psihotičnih simptoma variraju ovisno o određenom psihotičnom poremećaju i mogu se razlikovati među pacijentima s istim poremećajem.

Psihotične poremećaje često kompliciraju i prate suicidalnost (životna prevalencija, 34,5 %) (110), zluporaba opojnih droga (životna prevalencija, 74 %) (111), beskućništvo (godišnja prevalencija, 5 %) (112), izloženost nasilju (prevalencija tijekom 3-godišnjeg razdoblja, 38 %) (113) te nasilničkim ponašanjem (veće šanse za nasilje u usporedbi s općom populacijom, od 49 do 68 %) (114).

### **3.3 Etiologija**

Etiološki se psihotični poremećaji mogu podijeliti u 3 kategorije. Primarne (idiopatske), sekundarne koji nastaju zbog neke podležeće bolesti (na primjer neurodegenerativne bolesti) i na psihotične poremećaje izazvane toksičnim agensom (opojna sredstva, lijekovi, otrovi) (107).

#### **3.3.1 Neurotransmitori u psihozi**

Psihotični poremećaji, neovisno o njihovoj specifičnoj etiologiji, u podlozi imaju poremećenu neurotransmisiju u dopaminskim i glutamatnim putevima u hipokampusu, srednjem mozgu, korpusu strijatumu i prefrontalnom korteksu, što dovodi do pojave

psihotičnih simptoma. Ovaj patofiziološki model psihoze temelji se na mnogim studijama koje sugeriraju da povećane sinaptičke razine dopamina i glutamata uzrokuju pojačanu postsinaptičku stimulaciju, čiji nizvodni učinci rezultiraju psihotičnim simptomim. (115,116). Molekularne osnove ovih poremećaja uključuju nedostatak  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (eng. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) kod inhibicijskih interneurona i hipofunkciju N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamatnih receptora, što remeti ravnotežu između inhibicije i excitacije neuronskih sustava posredovanih glutamatom i dopaminom (117,118). Čini se da bi i drugi molekularni mehanizmi koji reguliraju sintezu ili metabolizam glutamata također mogli doprinijeti disfunkciji i povećanim sinaptičkim razinama glutamata (119).

Istraživanja psihoza izazvanih uporabom sredstva ovisnosti osvijetlila su razumijevanje ovih neurotransmitorskih mehanizama. Na primjer, prirodni i sintetski kanabinoidi koji sadrže specifične agoniste kanabinoidnih receptora, posebno agoniste CB1 receptora, mogu izazvati psihozu ili povećati rizik od njene pojave modulacijom dopaminskih i glutamatnih sinapsi (120,121). Sintetičke droge, poput sintetskih katinona, izazivaju snažno oslobađanje dopamina i serotonina te induciraju fulminantne psihotične simptome na sličan način (107).

Specifična vrsta psihoze uzrokovana je stimulacijom serotonininskog receptora 2A (5-HT<sub>2A</sub>). Psihodelične droge poput dietilamida lizerginske kiseline (LSD), meskalina i psilocibina imaju učinke koji oponašaju psihotične simptome putem „pristrane“ (eng. *biased*) stimulacije 5-HT<sub>2A</sub> receptora selektivno aktivirajući sporedne intracelularne signalne puteve (122).

### **3.3.2 Genetski čimbenici u psihozi**

Epidemiološke studije pokazale su ulogu nasljeđa u patogenezi primarnih psihotičnih poremećaja. U shizofreniji i bipolarnom poremećaju s psihotičnim simptomima prisutno je otprilike pedesetpostotno podudaranje određenih genetskih lokusa između identičnih blizanaca, među braćom i roditeljima osoba s idiopatskim psihotičnim poremećajem, a stope pojavnosti istog poremećaja su 10 do 15 puta više nego u općoj populaciji.

Iako specifični genetski markeri i načini nasljeđivanja psihotičnih poremećaja nisu utvrđeni, postavljene su dvije opće hipoteze: hipoteza zajedničke bolesti – zajedničkog alela (geni s frekvencijom većom od 10 % u populaciji) i hipoteza zajedničke bolesti – rijetkog alela (123). Prema prvoj hipotezi, učestali geni s niskom penetracijom djeluju aditivno i putem epistaze s drugim takvim genima kako bi povećali rizik od shizofrenije i psihotičnih

poremećaja. Druga hipoteza implicira rijetke nasljedne ili *de novo* mutacije ili varijacije broja kopija, koje se javljaju samo u malom broju slučajeva (otprilike 2,4 %), ali su visoko penetrantne.

#### **a) Česte genetske varijante s niskom penetracijom**

Pronađene su brojne poveznice između primarne psihoze i gena koji kontroliraju sinaptičku neurotransmisiju, posebno gena koji uključuju puteve posredovane dopaminom i glutamatom (124), koje su u skladu s trenutnim neurotransmitterskim teorijama psihotičnih poremećaja.

Zanimljivo je i nedavno otkriće povezanosti između psihoze i gena uključenih u imunološku funkciju, poput glavnog kompleksa histokompatibilnosti (eng. *major histocompatibility complex*, MHC) i komponenta sustava komplementa (125). Molekule MHC-a u središnjem živčanom sustavu reguliraju razvoj veza među neuronima putem sinaptičkog obrezivanja vođenog mikroglijom što utječe na formiranje neuralnih krugova i na njihovo funkcioniranje (126,127).

#### **b) Rijetke genetske varijante s visokom penetracijom**

Najčešća genetska abnormalnost povezana s psihotičnim poremećajem je mikrodelecija kromosoma 22q11.2 koja uzrokuje DiGeorgeov sindrom koji se pojavljuje kod 1 od 4000 živorođenih. Ova bolest povezana je sa srčanim, facijalnim i abnormalnostima udova, a otprilike 25 % zahvaćenih pacijenata ima simptome shizofrenije ili shizofreniji slične značajke koje su nerazlučive od idiopatske shizofrenije (128).

### **3.3.3 Neurološki razvojni faktori u psihozi**

Izloženost prenatalnim okolišnim štetnim čimbenicima (npr. infekcije za vrijeme trudnoće, toksičnost lijekova i nedostaci u prehrani), komplikacije tijekom porođaja, postnatalna traumatična iskustva i drugi oblici zanemarivanja u kritičnim fazama razvoja povezani su s rizikom za kasnije psihotične poremećaje. Smatra se da ovi okolišni faktori interagiraju s genetskim faktorima i povećavaju susceptibilnost za razvoj psihotičnih poremećaja (2).

### **3.3.4 Autoimuni i upalni poremećaji s psihozama**

Psihotični simptomi mogu se pojaviti i u osoba oboljelih od autoimunih bolesti koje se mogu manifestirati u živčanom sustavu, kao na primjer sistemski eritemski lupus. Približno 30 % osoba s tom bolešću ima antitijela usmjerena protiv dvostrukolančane DNA koja

reagiraju s epitopima glutamatne NR2 podjedinice, komponentom NMDA receptora (129–131).

### **3.4 Patofiziologija**

Općeprihvaćena patofiziološka osnova nastanka psihotičnih poremećaja je tzv. „originalna dopaminska hipoteza“ koja govori da se psihotični poremećaji javljaju zbog mezolimbicke hiperdopaminergije (132).

Jedan od predloženih mehanizama je disfunkcija u hipokampalnim GABAergičkim interneuronima i hipofunkcija glutamatnih N-metil-D-aspartat receptora (NMDAR). Kod psihoza se javlja pojačana aktivnosti glutaminergičkih neurona koji djeluju na stanice smještene u CA1 (*cornu ammonis*) regiji hipokampusa. GABAergički interneuroni su podstimulirani, unatoč povećanju glutamata u sinaptičkom prostoru te oslobađaju manje GABA-e, što dezinhinira piramidalne stanice hipokampusa i to uzrokuje oslobađanje više glutamata iz projekcija hipokampusa prema srednjem mozgu (ventralno tegmentalno područje) i korpusu strijatumu (nukleus akumbens). Hipokampalna aktivnost pojačava oslobađanje dopamina u strijatumu izravno (na razini nukleusa akumbensa) ili stimulacijom dopaminergičkih neurona srednjeg mozga, koji šalju projekcije u nukleus akumbens i prefrontalni korteks. Dopaminergički neuroni u srednjem mozgu dalje pospješuju disfunkciju dopamina i glutamata putem projekcije natrag prema hipokampusu te se stvara začarani krug (2).

Neuralni krugovi koji sudjeluju u razvoju psihotičnih poremećaja uključuju dopaminergičke aferentne puteve iz ventralnog tegmentalnog područja prema nukleusu akumbensu (mezolimbčki krug) i prema frontalnom korteksu (mezokortikalni krug) te glutaminergičke puteve iz hipokampusa prema nukleusu akumbensu (133).

### **3.5 Podjela psihotičnih poremećaja i dijagnostički kriteriji**

Prema DSM-5 kategorizaciji, psihotični poremećaji nalaze se na spektru shizofrenije i uključuju shizotipni poremećaj ličnosti (kao najblaži oblik), sumanutni poremećaj, prolazni psihotični poremećaj, shizofreniformni poremećaj i shizofrenija (kao najteži oblik na spektru) (106).

Svjetska zdravstvena organizacija u svojoj Međunarodnoj klasifikaciji bolesti u 11. izdanju (MKB-11) primarne psihotične poremećaje dijeli na shizofreniju, shizoafektivni poremećaj, shizotipni poremećaj, akutni i prolazni psihotični poremećaj, sumanutni poremećaj, psihotične poremećaje izazvane vanjskim tvarima i sekundarne psihotične poremećaje (134).



Za dijagnozu shizofrenije prema MKB-11, potrebna su barem 2 simptoma koji moraju biti prisutni većinu vremena u trajanju najmanje mjesec dana. Minimalno 1 od simptoma mora biti perzistentna deluzija, halucinacija, formalni poremećaj mišljenja ili sumanutost utjecaja ili pasivnosti ili kontrole (koja se odnosi na tijelo, misli, osjećaje). Ostali simptomi mogu biti poremećeno ponašanje koje utječe na svakodnevno funkcioniranje, psihomotorni poremećaji (kao npr. voštana savitljivost, agitacija, negativizam) i negativni simptomi (npr. anhedonija, avolicija, alogija, ...). Također, svi ti simptomi ne smiju biti povezani s podležećom bolesti ni s korištenjem lijekova ili opojnih supstanci (134).

Shizoafektivni poremećaj dijagnosticira se ako su u istoj epizodi bolesti istovremeno prisutni simptomi shizofrenije i poremećaja raspoloženja u trajanju od minimalno mjesec dana te nisu povezani s podležećim organskim stanjem ni korištenjem lijekova ili opojnih supstanci. Simptomi poremećaja raspoloženja mogu biti depresivni, manični ili miješani (134).

Shizotipni poremećaj karakteriziran je dugotrajnim (nekoliko godina) i neobičnim, ekscentričnim ponašanjem, izgledom ili govorom, kognitivnim i opažajnim distorzijama, čudnim uvjerenjima i smanjenim socijalnim funkcioniranjem. Od afektivnih poremećaja mogu se javiti anhedonija i afektivna krutost. Paranoidne misli, halucinacije ili drugi psihotični simptomi mogu biti prisutni, no ne u intenzitetu i trajanju kao u oboljelih od shizofrenije, shizoafektivnog i sumanutog poremećaja (134).

Kod akutnog i prolaznog psihotičnog poremećaja dolazi do akutnog nastupa psihotičnih simptoma koji se pojavljuju bez prodromalne faze i postižu svoj maksimum unutar 2 tjedna. Simptomi mogu uključivati deluzije, halucinacije, poremećaje mišljenja, konfuznost i poremećaje afektivnosti i raspoloženja, a također mogu biti prisutne i psihomotorne smetnje slične katatoniji. Simptomi brzo prolaze kroz svoje mijene u obliku i intenzitetu iz dana u dan. Sveukupno trajanje epizode prolazi unutar 3 mjeseci, a često traje u rasponu od jednog dana do mjesec dana. Kao i kod prethodnih entiteta, simptomi ne smiju biti rezultat organske bolesti ili korištenja lijekova ili opojnih supstanci (134).

Sumanuti poremećaj karakteriziran je jednom ili više deluzija koje traju barem 3 mjeseca, no često su prisutne i duže te nepostojanjem depresivnih, maničnih ili miješanih epizoda. Sumanutosti su varijabilne od pojedinca do pojedinca, obično su stabilne, no mogu evoluirati. Ostali simptomi shizofrenije (negativni simptomi, vividne halucinacije, poremećaji govora, mišljenja, sumanutosti kontrole, utjecaja ili pasivnosti) nisu prisutni, no moguće su opažajne smetnje (halucinacije, iluzije) koje su tematski povezane s glavnom

deluzijom. Osim radnji i stavova izravno povezanih s deluzijom, afektivnost, govor i ponašanje su obično nezahvaćeni (134). Primjeri sumanutih poremećaja su De Clerambaultov sindrom (sumanuto uvjerenje da je neka važna osoba potajno zaljubljena u oboljelu osobu), Othellov sindrom (uvjerenje o partnerovoj nevjeri), Capgrasov sindrom (osoba iz okoline bolesnika zamijenjena dvojnikom), Fregolijev sindrom (progonitelj preuzima izgled neke bliske osobe), Cotardov sindrom (nihilističke sumanutosti, poricanje postojanja vlastite egzistencije, dijelova tijela, objekata, bića, vanjskog svijeta) i Ekblomov sindrom (sumanute misli o prisutnosti parazita i kukaca u koži ili unutarnjim organima bolesnika) (108).

Psihotični poremećaj izazvan uporabom kanabisa je prema MKB-11 (134) definiran kao poremećaj pri kojem su prisutni psihotični simptomi koji se razvijaju tijekom ili ubrzo nakon intoksikacije ili ustezanja kanabisa. Intenzitet ili trajanje simptoma značajno premašuju poremećaje percepcije, kognicije i ponašanja koji se javljaju za vrijeme intoksikacije ili sustezanja.

### **3.6 Dijagnostika**

Dijagnoza psihotičnih poremećaja je klinička te se uglavnom temelji na anamnezi i kliničkoj slici. Dijagnostički testovi, u vidu neuroslikovnih i elektroencefalografskih (EEG) ispitivanja, genotipskih, toksikoloških i seroloških pretraga, obično se provode samo kod određenih pacijenata koji se javljaju s prvom psihotičnom epizodom ili kod sumnje na sekundarne psihotične simptome u sklopu neurodegenerativnih bolesti, drugih medicinskih stanja ili zloupotrebom opojnih droga (107).

Magnetska rezonancija (MRI) i pozitron-emisijska tomografija (PET) otkrile su različite neuroanatomske i funkcionalne abnormalnosti u pacijenata s psihotičnim poremećajima. Na primjer, pacijenti sa shizofrenijom, shizoafektivnim poremećajem ili bipolarnim poremećajem s psihozom imaju smanjenje volumena mozga u temporalnom, frontalnom i parijetalnom režnju te smanjenu debljinu korteksa u tim i drugim područjima (135). Kod pacijenata sa shizofrenijom, studije s PET-CT-om pokazuju povećane razine dopamina u ventralnom strijatumu i smanjene razine u frontalnom korteksu (136), a MR spektroskopija pokazuje povećane razine glutamata u prednjem i srednjem temporalnom području (137,138). Neurofiziološke pretrage poput elektroencefalografije, mogu se koristiti za procjenu kod pacijenata s epilepsijom ili neurodegenerativnim bolestima. Zbog nedovoljne osjetljivosti i specifičnosti te visoke cijene ove se metode ne koriste u rutinskoj kliničkoj praksi (107).

Serološki testovi mogu se koristiti kod pacijenata s prvom psihotičnom epizodom kako bi se isključio tercijarni sifilis te kod pojave psihotičnih simptoma nakon preboljelih infekcija kod kojih se mogu naći IgG protutijela na NR1 podjedinice NMDA receptora (107).

### 3.7 Liječenje

Osnovni princip liječenja je biopsihosocijalni pristup sa svrhom uspostave najbolje moguće razine funkcioniranja pojedinca te reintegracije u društvo. Specifično liječenje ovisi o fazi bolesti. U akutnoj fazi potrebno je uspostaviti brzu kontrolu simptoma ambulantno ili hospitalno. Ako je moguće, potrebno je utvrditi neurološki status i učiniti laboratorijske pretrage urina, biokemijskih parametara, glukoze u krvi, pokazatelja jetrene i bubrežne funkcije, hormona štitnjače te napraviti elektrokardiogram. Hospitalizacija je indicirana u bolesnika sa suicidalnim ili homicidalnim idejama, imperativnim halucinacijama, ekstremnom anksioznošću ili nemogućnošću brige o sebi.

Farmakološko liječenje psihotičnih poremećaja temelji se na primjeni tipičnih i atipičnih antipsihotika (139), koji su, nakon otkrivanja 1950-ih godina, revolucionirali liječenje psihoza i ostali jedina efektivna metoda liječenja. Mogu se podijeliti na tipične, odnosno antipsihotike prve generacije (klorpromazin, promazin, haloperidol, fluenazin) koji imaju veliki afinitet za dopaminergične D2 receptore u nigrostrijatalnom sustavu te na atipične, odnosno druge generacije (klozapin, amisulprid, risperidon, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol) koji imaju selektivno veći afinitet za mezolimbicke dopaminergične D2 receptore ili veći afinitet za serotoninske 5-HT<sub>2</sub> receptore. U većine bolesnika primjenjuju se oralno, a kod agitiranih ili negativističkih bolesnika i intramuskularno. Pritom je moguća kombinacija s benzodiazepinima u slučaju veće agitiranosti. Antipsihotici su učinkoviti u kontroli pozitivnih simptoma, no manje su učinkoviti za negativne i kognitivne simptome te za sumanutosti koje su kronične i dobro organizirane (108). U oko dvije trećine pacijenata dovode do smanjenja pozitivnih simptoma, no jedna trećina pacijenata ne reagira na liječenje (140,141), a u oko 50 % pacijenata unutar 12-24 mjeseci od prve psihotične epizode dolazi do relapsa (142).

Također, izazivaju brojne, pacijentima neugodne, nuspojave zbog kojih često dolazi do nesuradljivosti i neadherencije (143) što je učestao i značajan problem posebice u ranim fazama psihoze kada pacijenti prvi puta uzimaju terapiju (144). Terapija tipičnim antipsihoticima povezana je s ekstrapiramidalnim simptomima (tardivna diskinezija), hiperprolaktinemijom, malignim neuroleptičnim sindromom (hitno stanje u psihijatriji),

rabdomiolizom (145) i sedacijom (uslijed blokade histaminskih H1 receptora) (146), dok atipični antipsihotici imaju dominantno metabolički profil nuspojava s mogućim povećanjem tjelesne težine, dislipidemijom, inzulinskom rezistencijom i hiperglikemijom, a neki mogu izazvati i agranulocitozu. I jedni i drugi imaju anti- $\alpha$ -adrenergičke (ortostatska hipotenzija) i antimuskarinske učinke (suhoća usta) (147). Atipični su generalno bolje tolerirani, no njihove nuspojave znatno povećavaju kardiovaskularni rizik (146).

Terapija antipsihoticima ovisi o stadiju bolesti. Populacija s visokim kliničkim rizikom za razvoj psihoze odnosi se na pacijente koji prije prve prave psihotične epizode imaju prodromalnu fazu u kojoj su prisutni atenuirani psihotični simptomi i smanjeno cjelokupno funkcioniranje, a mogu biti prisutni i anksiozni i depresivni simptomi. 15-30 % ljudi koji se prezentiraju ovim sindromom razvijaju prvu epizodu psihoze unutar 3 godine (148).

Terapijske mogućnosti baziraju se na kupiranju simptoma i kliničkom praćenju te smanjenju rizika progresije u psihotični poremećaj (149). U zadnjih dvadesetak godina isprobani su mnogi specifični farmakološki i psihološki pristupi, no rezultati nisu bili konzistentni. Nedavna metaanaliza pokazala je da terapija antipsihotičnim lijekovima, omega-3 masnim kiselinama, kognitivno-bihevioralna terapija, obiteljska terapija nije učinkovitija od simptomatske terapije i kliničkog praćenja (150,151). Kod ove populacije, koja je često mlađe dobi, se također javlja i problem neadherencije propisanim antipsihoticima zbog veće osjetljivosti na nuspojave (38).

Otprilike jedna trećina pacijenata s prvom epizodom psihotičnog poremećaja neće reagirati na početno liječenje (141). U tim slučajevima propisuje se drugi antipsihotik, no malo istraživačkih podataka govori o učinkovitosti te prakse (140). Kada konvencionalne metode antipsihotičnog liječenja zakažu, jedina potencijalno učinkovita opcija je liječenje klozapinom (152). Klozapin se prepisuje tek kada su 2 različita antipsihotika bila neučinkovita, što znači da nije dostupan pacijentima s početnim simptomima psihotičnih poremećaja, a postoji rizik pojave ozbiljnih nuspojava (npr. agranulocitoza) te stoga postoji i potreba za redovnim praćenjem krvne slike (153).

U praksi se koriste i adjuvantne tehnike kao što je stimulacija mozga – elektrokonvulzivna terapija (EKT), transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) i transkranijalna stimulacija istosmjernom strujom (tDCS, eng transcranial direct current stimulation). EKT je indiciran kod katatonije i poremećaja raspoloženja s psihotičnim simptomima te kod pacijenata sa farmakorezistentnom shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem za kontrolu halucinacija (107).

Od psihoterapijskih pristupa koriste se individualna i grupna psihoterapija kojima je cilj edukacija bolesnika o njihovom stanju, učenje komunikacijskih i socijalnih vještina da bi se što bolje reintegrirali u socijalnu sredinu. Za efektivnu reintegraciju nužan je timski rad psihijatra, psihologa, medicinskih sestara, radnih terapeuta, socijalnih radnika, bolesnikove obitelji i njega samog (108).

#### **4. Kanabinoidi i psihotični poremećaji**

Odnos između upotrebe kanabisa i psihijatrijskih poremećaja kompleksan je te u akademskoj zajednici postoji debata oko kauzalnosti između te dvije pojave. Iako znanstveni dokazi nisu jednoznačni, mnoga istraživanja dokazala su povezanost upotrebe kanabisa s ranijim početkom psihoze kod ljudi s genetskim faktorima rizika za psihotične poremećaje kao i s izraženijim simptomima kod ljudi koji su već oboljeli (154).

Također se pokazalo da ljudi s duševnim bolestima češće koriste kanabis (155), da je upotreba kanabisa povezana s povećanim rizikom za raniji početak psihotičnih poremećaja (156–158) te da intoksikacija kanabisom može dovesti do prolaznog psihotičnog poremećaja koji je povezan s kasnijim razvojem psihotičnog poremećaja (159–161) u čijoj etiologiji sudjeluje i genetika (162). Mnogi faktori, poput količine konzumirane marihuane, učestalosti upotrebe, potentnosti (veći omjer THC-a naspram CBD-a nosi veći rizik) (163), vrste proizvoda te dobi osobe pri prvoj upotrebi, pokazali su utjecaj na odnos između upotrebe kanabisa i mentalnog zdravlja (156,157). Također, mnogi faktori koji utječu na mentalno zdravlje, poput gena, psihološke traume i stresa, utječu na sklonost upotrebe kanabisa. S obzirom na te povezane genetske i okolišne čimbenike ranjivosti, potrebni su dodatni podaci iz perspektivnih, longitudinalnih istraživanja kako bi se utvrdilo može li, kako, u kojoj mjeri i za koga kanabis uzrokovati duševne bolesti ili doprinijeti njihovim lošijim ishodima (154).

##### **4.1 Endokanabinoidni sustav i psihotični premećaji**

Unatoč mnogim dokazima o povezanosti endokanabinoidnog sustava i psihotičnih poremećaja i rastućem interesu trenutna saznanja o patofiziologiji endokanabinoidnog sustava u psihotičnim poremećajima su skromna. Potrebna su istraživanja koja bi dublje istražila i druge sastavnice sustava osim CB1 receptora koji je trenutno u fokusu.

Istraživanja kod osoba s psihotičnim poremećajima govore o pojačanoj ekspresiji receptora CB1 i CB2, smanjenoj koncentraciji biosintetičkih enzima za anandamid i 2-AG te povišenim razinama kataboličkih enzima za ove endokanabinoide.

Istraživanja endokanabinoida u perifernoj krvi u psihičkim poremećajima pružaju dokaze da su periferni endokanabinoidi povišeni u psihičkim poremećajima i osjetljivi na antipsihotičko liječenje i olakšanje simptoma. Dodatni dokazi sugeriraju da endokanabinoidi u perifernoj krvi mogu biti povezani s rizikom razvoja psihoze, iako se ovaj nalaz još nije uspio replicirati na neovisnom uzorku (164).

Istraživanja koja su proučavala krvne stanice iz periferne krvi bolesnika s psihotičnim poremećajima pokazala su povišenu aktivnost kanabinoidnih receptora i enzima za razgradnju endokanabinoida te smanjenjene razine enzima za biosintezu. Nadalje, FAAH i CB2 receptori (ne i CB1) bili su povezani sa statusom antipsihotičkog liječenja. Trenutačni status uporabe kanabisa bio je povezan s promijenjenim izražavanjem CB2 i NAPE-PLD. Naposljetku, veće izražavanje CB1 i CB2 receptora bilo je povezano s većom težinom pozitivnih, negativnih ili kognitivnih simptoma i s lošim kognitivnim performansama. Slično tome, niže razine NAPE-PLD, FAAH i DAGL, ili više razine MAGL bile su povezane s lošim kognitivnim performansama. Stoga ove studije sugeriraju da su poremećaji u perifernom endokanabinoidnom sustavu kod psihičkih poremećaja široko rasprostranjeni i mogu se proširiti na sve glavne komponente tog sustava (165).

Istraživanja cerebrospinalnog likvora pokazala su da su povišene razine anandamida u cerebrospinalnoj tekućini prisutne kod pacijenata u akutnoj fazi prve psihotične epizode, pacijenata s kroničnom shizofrenijom koji su liječeni atipičnim, ali ne i tipičnim antipsihoticima, te onih koji spadaju u populaciju klinički visokog rizika za razvoj psihotičnih poremećaja. Iako je jedna studija izvijestila da pacijenti s većom izloženošću kanabisu tijekom života imaju niže razine anandamida u cerebrospinalnoj tekućini u usporedbi s onima sa zanemarivom izloženošću, taj nalaz nije primijećen u drugim studijama. Stoga postoji potreba za studijama s unaprijed određenim dizajnom i većim uzorcima kako bi se razjasnilo kako izloženost kanabisu utječe na razine anandamida u cerebrospinalnoj tekućini kod pacijenata s psihotičnim poremećajima (165).

Postmortalna istraživanja otkrila su povišenu ekspresiju CB1 receptora u mozgu, ali i smanjenju imunoreaktivnost u prefrontalnom korteksu i cingulumu. Osim regionalnih promjena ekspresije CB1 receptora, primijećene su i promjene u razinama anandamide i 2-AG-a u hipokampusu. Enzimi za metabolizam endokanabinoida manje su istraženi u shizofreniji, iako dostupni dokazi sugeriraju povećani metabolizam anandamida i 2-AG-a. Iz dostupnih istraživanja čini se da promjene uočene na CB1 receptorima, endokanabinoidima i enzimima variraju ovisno o području mozga, statusu liječenja i stadiju bolesti (165).

*In vivo* istraživanja koja su koristila pozitronsko emitirajuću tomografiju pokazala su da težina psihotičnih simptoma ovisi o izraženosti CB1 receptora i FAAH-a te da su promjene u endokanabinoidnom sustavu prisutne kod psihotičnih poremećaja, no rezultati pojedinih istraživanja pokazali su oprečne rezultate stoga su nužna daljnja istraživanja koja bi mogla

razjasniti točne odnose endokanabinoida i njihovih receptora u psihotičnim poremećajima (165).

#### **4.2 Utjecaj kanabisa na razvoj psihotičnih poremećaja**

Na tragu dokaza o izmijenjenom endokanabinoidnom sustavu te činjenici da kanabis izaziva simptome slične onim kod psihotičnih poremećaja, mogla bi počivati i veza konzumacije kanabisa i psihotičnih poremećaja.

Sistematski pregled Hasana i suradnika (166) uključio je pregled 26 metaanaliza i sustavnih pregleda kako bi procijenio utjecaj kanabisa na razvoj i tijek psihotičnih poremećaja. Rezultati se poklapaju s prethodnim zaključcima te su pokazali da se psihotični poremećaji češće i 2-3 godine ranije javljaju u konzumenta kanabisa za razliku od nekonzumenata, da je bilo kakvo korištenje kanabisa u životu povezano s 1,4, a ovisnost o kanabinoidima 3,4 puta većim rizikom razvoja psihotičnih poremećaja. Taj pregled literature je također pokazao da je korištenje kanabisa povezano s povećanim stopama relapsa i hospitalizacija, izraženijim pozitivnim simptomima, no ne i s komplikacijama u vidu suicidalnosti. Čini se da pacijenti s psihotičnim poremećajima češće koriste kanabis, a apstinencija smanjuje rizik na razine slične onima u osoba koje nikad nisu konzumirale kanabis.

#### **4.3 Kanabis, strukturalne promjene mozga i kognitivni deficiti**

Kognitivni deficiti, jedna od karakteristika shizofrenije (167), uključuju oštećenja u pamćenju, pažnji, izvršnim funkcijama, rječniku, vizualno-prostornim vještinama i učenju (133). Postoje brojne paralele između kognitivnih deficita koji se promatraju kod shizofrenije i kognitivnih deficita povezanih s izloženošću kanabisu, no većina ovih istraživanja je ili temeljena na animalnim modelima ili retrospektivne prirode te kod njih kao takvih mogu biti prisutni mnogi čimbenici zablude.

Značajni dokazi iz istraživanja na životinjama i sve veći broj studija na ljudima ukazuju da izloženost marihuani tijekom razvoja može uzrokovati dugotrajne ili možda čak trajne nepovoljne promjene u mozgu. Štakori izloženi THC-u prije ili ubrzo nakon rođenja odnosno tijekom adolescencije, kasnije u životu pokazuju probleme u određenim zadacima učenja i pamćenja (168–170). Kognitivni poremećaji u odraslih štakora izloženih THC-u tijekom adolescencije povezani su sa strukturnim i funkcionalnim promjenama u hipokampusu (171–173). Studije na štakorima također pokazuju da je adolescentska izloženost THC-u povezana s promijenjenim sustavom nagrađivanja, povećavajući vjerojatnost da će životinja samostalno uzimati druge opojne tvari (npr. heroin) kada im se



pruži prilika. Predloženi mehanizam nastanka uključuje promjene u endokanabinoidnoj signalizaciji sinaptičke plastičnosti uzrokovane THC-om u područjima hipokampusa, amigdale i striatuma (174).

Istraživanja na ljudima, koja su koristila metode funkcionalnog neurooslikavanja, o utjecaju kanabisa na strukturu mozga pokazale su proturječne rezultate. Neke studije sugeriraju da je redovita uporaba kanabisa tijekom adolescencije povezana s promijenjenom povezanošću i smanjenim volumenom određenih područja mozga koja su uključena u širok raspon izvršnih funkcija kao što su pamćenje, učenje i kontrola impulsa u usporedbi s osobama koje je ne koriste (175,176). Druge studije nisu pronašle značajne strukturalne razlike između mozga osoba koje konzumiraju kanabis i onih koji je ne konzumiraju (177).

Niz studija, uključujući dvije velike longitudinalne studije, sugerira da uporaba kanabisa može uzrokovati funkcionalne teškoće u kognitivnim sposobnostima, ali da stupanj i/ili trajanje tih teškoća ovise o dobi početka konzumacije, količini i trajanju zloporabe (178).

Među gotovo 4000 mladih odraslih osoba u studiji Coronary Artery Risk Development in Young Adults, kohorti praćenju tijekom 25 godina do srednjeg odraslog doba, kumulativna izloženost marihuani bila je povezana s nižim rezultatima na testu verbalne memorije, ali nije utjecala na druge kognitivne sposobnosti kao što su brzina obrade informacija ili izvršne funkcije. Učinak je bio značajan čak i nakon isključivanja onih koji su trenutno koristili marihuanu i nakon prilagodbe čimbenika zabune kao što su demografski faktori, upotreba drugih droga i alkohola te druge psihijatrijske bolesti poput depresije (179).

Nekoliko studija također povezuje upotrebu marihuane s padom kvocijenta inteligencije (engl. *intelligence quotient*, IQ), posebno kada upotreba počinje u adolescenciji i dovodi do trajnog poremećaja upotrebe marihuane u odrasloj dobi. Međutim, nisu sve studije o vezi između marihuane i IQ-a došle do istog zaključka te je teško dokazati da marihuana uzrokuje pad IQ-a kada postoji više faktora koji mogu utjecati na rezultate takvih studija, kao što su genetika, obiteljsko okruženje, dob prvog korištenja, učestalost korištenja, postojanje poremećaja upotrebe marihuane, trajanje upotrebe i trajanje studije.

Velika longitudinalna studija u Novom Zelandu otkrila je da je trajni poremećaj upotrebe marihuane uz čestu upotrebu u adolescenciji povezan s gubitkom prosječno 6 do 8 bodova IQ-a, izmjerenih u srednjoj odrasloj dobi (179). Oni koji su često koristili marihuanu kao tinejdžeri i prestali koristiti kao odrasli nisu povratili izgubljene bodove IQ-a. Osobe koje su počele često koristiti marihuanu tek u odrasloj dobi nisu izgubile bodove IQ-a. Dvije kraće prospektivne longitudinalne studije blizanaca otkrile su da su mladi koji su

koristili marihuanu pokazivali značajan pad verbalne sposobnosti (ekvivalentno 4 boda IQ-a) i općeg znanja između predtinejdžerskih godina (od 9 do 12 godina, prije korištenja) i kasne adolescencije/rane odrasle dobi (od 17 do 20 godina), međutim, oni koji su kasnije počeli koristiti marihuanu već su imali niže ocjene na tim mjerama na početku studije, prije nego su počeli koristiti drogu. Također, nije pronađena predviđena razlika između blizanaca od kojih je jedan koristio marihuanu, a drugi nije (180).

Za definitivni odgovor o tome uzrokuje li upotreba marihuane trajni gubitak IQ-a i jesu li faktori koji nisu bili uključeni u prethodna istraživanja, kao što su povećane količine THC-a u marihuani i pojava novih proizvoda od marihuane, relevantni, bit će potrebno više istraživanja.

Donošenje zaključaka o dugoročnom utjecaju marihuane na ljudski mozak iz prijašnjih studija često je ograničena činjenicom da sudionici istraživanja koriste više supstanci i često postoji ograničena količina podataka o zdravstvenom stanju ili mentalnoj funkciji sudionika prije istraživanja.

Tijekom sljedećeg desetljeća, Nacionalni institut za zdravstvo Sjedinjenih Američkih Država financirat će studiju *Adolescent Brain Cognitive Development*, veliko longitudinalno istraživanje koje će pratiti veliki uzorak mladih Amerikanaca od kasnog djetinjstva (prije prve upotrebe droga) do rane odrasle dobi. U istraživanju će se koristiti metode neurooslikavanja i druge alate kako bi se precizno utvrdilo kako i u kojoj mjeri marihuana i druge tvari, samostalno i u kombinaciji, utječu na razvoj mozga.

Svi ovi nalazi istraživača pokazuju da uporaba kanabisa može stvoriti plodno tlo za razvoj raznih psihopatologija uslijed ometanja kognitivnih funkcija, čija je disfunkcija prisutna kod psihotičnih poremećaja.

#### **4.4 Utjecaj kanabisa na pozitivne simptome**

Povezanost intoksikacije kanabisom i promijenjenog ponašanja, uključujući akutnu psihozu, dugo je poznata. U 19. stoljeću, Moreau de Tours opisao je prolazne halucinacije, paranoju, disocijativne simptome, poremećaje mišljenja i oštećenje pažnje i pamćenja koji podsjećaju na psihotične simptome viđene u shizofreniji u kontekstu akutne opijenosti kanabisom (181). Ovi fenomeni također su dokumentirani u brojnim prikazima slučajeva i procjenjuje se da se javljaju kod otprilike 20 do 50 % osoba koje koriste kanabis (182).

Dokazi o akutnim psihotomimetičkim učincima kanabisa dolaze iz mnogobrojnih eksperimentalnih studija. Kanabis, THC i sintetski kanabinoidi pokazali su se sposobnima izazvati cijeli niz pozitivnih simptoma (kao što su sumnjičavost, paranoidne i grandiozne

deluzije, konceptualna dezorganizacija, fragmentirano razmišljanje i promjene percepcije) u zdravih dobrovoljaca koji podsjećaju na simptome shizofrenije. (92) Osim toga, THC pogoršava psihičke simptome kod pacijenata s kroničnom shizofrenijom unatoč stabilnim dozama antipsihotika (183).

Sustavni pregled literature Hindleya i suradnika (184) pokazao je da intravenski primijenjen THC izaziva snažnije pozitivne simptome od inhaliranog THC-a te negativnu korelaciju između jačine pozitivnih simptoma i korištenja duhana.

Također je pokazano da kanabinoidi induciraju nepravilnosti u elektrofiziološkim pokazateljima funkcije mozga koji su inače prisutni u shizofreniji i drugim neuropsihijatrijskim poremećajima. THC smanjuje amplitude P300a i P300b, elektroencefalografskih valova koji su pokazatelji kognitivnih funkcija (185).

#### **4.5 Utjecaj kanabisa na negativne simptome**

Uporaba kanabisa, posebno kronična i česta, povezana je s „amotivacijskim sindromom“ (186,187) koji je karakteriziran brojnim negativnim simptomima, uključujući nedostatak motivacije, gubitak seksualnog uzbuđenja, apatiju, letargiju i oštećeno društveno funkcioniranje (188). Većina postojeće literature koja opisuje ovaj fenomen datira iz prošlih desetljeća. Simptomi „amotivacijskog sindroma“ povezanog s uporabom kanabisa slični su negativnim simptomima shizofrenije (amotivacija, apatija, socijalna povučенost, nedostatak interesa itd). Međutim, ranija istraživanja sugerirala su da bi zbunjujuće varijable, poput zloupotrebe drugih tvari, siromaštva ili drugih psihijatrijskih poremećaja, mogu objasniti ovaj „amotivacijski sindrom“ (189).

S druge strane, neka istraživanja sugeriraju da pacijenti sa shizofrenijom koji koriste kanabis imaju manje negativnih simptoma u usporedbi s onima koji ga ne koriste (190,191), no ovi dokazi su ograničeni zbog presječnog dizajna tih studija.

Recentni sustavni pregled literature Hindleya i suradnika pokazao je da THC, za razliku od placeba, utječe na jačinu negativnih simptoma. Pri tome se intravenski put primjene pokazao djelotvorniji od inhalacijskog, a starija dob ispitanika bila je povezana s težim negativnim simptomima (184). Pojava negativnih i kognitivnih simptoma često je diskretna i prethodi pojavi pozitivnih simptoma koji su najočitiji i stoga najviše istraženi kod pacijenata s psihotičnim poremećajima (192).

## **5. Primjena kanabinoida u liječenju psihotičnih poremećaja**

### **5.1 Kanabinoidi kao potencijalni terapijski agensi**

Primjena kanabisa u medicinske svrhe seže u daleku prošlost te je s recentnim promjenama pravnog statusa u mnogim zemljama doživjela novi procvat. Otkrićem endokanabinoidnog sustava i proučavanjem njegove funkcije kanabinoidi su se nametnuli kao potencijalni lijekovi za mnoge bolesti. Odobrene su terapije za određene tipove epilepsije, multiplu sklerozu, mučninu i povraćanje zbog kemoterapije i mnoga druga stanja koje su bazirane na kanabisu i kanabinoidima (193).

Mnoga istraživanja pokazala su da THC izaziva simptome slične onima u psihotičnim poremećajima te da konzumacija kanabisa može dovesti do pojave psihotičnih poremećaja te stoga imati nepovoljan učinak na duševno zdravlje.

CB1R inverzni agonisti, poput rimonabanta, testirani su u nekoliko kliničkih ispitivanja za shizofreniju (194–196), međutim pokazali su se neučinkovitima, a nuspojave povezane s promjenama raspoloženja i anksioznošću dovele su do njihovog napuštanja kao nove metode terapije (197).

Još jedna ispitivana tvar je tetrahidrokanabivarin (THCV) koji je prirodno prisutan u kanabisu, a ima kompleksan farmakološki profil srodan THC-u. Pri niskim dozama djeluje kao neutralni antagonist CB1R-a i parcijalni agonist CB2R-a (198). THCV može utjecati i na druge receptore poput GPR55, 5-HT1A receptora i TRP kanala (199). Eksperimentalna studija je istražila može li prethodna primjena THCV-a blokirati učinke THC-a, ali rezultati su bili dvosmisleni (200).

### **5.2 Kanabidiol – potencijalni novi antipsihotik**

Od svih kanabinoida, CBD se jedini pokazao kao obećavajuća nova opcija u liječenju psihotičnih poremećaja zbog svojeg antipsihotičnog mehanizma djelovanja koji se razlikuje od tipičnih antipsihotika koji su antagonisti ili parcijalni agonisti dopaminskih D2 receptora (201).

#### **5.2.1 Mehanizmi djelovanja**

Postoji nekoliko predloženih mehanizama putem kojih CBD ostvaruje svoje antipsihotično djelovanje. Jedan od njih je direktna aktivnost na CB1 i CB2 receptorima (202,203). CBD djeluje kao negativni alosterički modulator te na taj način ograničava njihov odgovor na stimulaciju endokanabinoidima (96,204). Moguće je i djelovanje na ortosteričkim mjestima tih receptora pri puno većim koncentracijama, no takve koncentracije nisu klinički

relevantne (198). Još jedan od predloženih mehanizama je sprječavanje internalizacije CB1 receptora (96) te na taj način može normalizirati gustoću receptora koja je u jako niska u pacijenata sa shizofrenijom (202), no taj mehanizam još nije potvrđen *in vivo*.

Djelovanje CBD-a na metabolizam endokanabinoida sljedeći je predloženi mehanizam. Kliničko istraživanje koje su proveli Leweke i suradnici pokazalo je da terapija CBD-om uzrokuje povećanje anandamida koje je koreliralo sa smanjenjem psihotičnih simptoma. (205) Dokazi za takvo djelovanje opazio je i Watts u istraživanju iz 2020. godine čiji su rezultati pokazali obrnutu korelaciju između razine FAAH-a i jačine psihotičnih simptoma. (206) Predloženi mehanizam za to djelovanje je ometanje proteina koji veže masne kiseline koji je zaslužan za transport endokanabinoida u intracelularni prostor. (207)

Serotoninski receptori također su predloženi kao relevantna meta CBD-a. Laboratorijska istraživanja na životinjama koja su koristila antagonist NMDA receptora (dizocilpin, MK-801) kao farmakološki model shizofrenije pokazala su da antipsihotični učinak CBD-a može biti blokiran djelovanjem antagonista 5-HT1A receptora, no ne i antagonista CB1 ili CB2 receptora (208). Koblan i suradnici su na tragu toga proveli kliničko istraživanje u pacijenata sa shizofrenijom kojim su pokazali da je tretman agonistom 5-HT1A receptora, SEP-363856 (ulotaront), u trajanju od 4 tjedana bio efikasniji od placeba u smanjenju psihotičnih simptoma, što govori u prilog tome da su antipsihotični efekti CBD-a dominantno posredovani serotoninergičkim djelovanjem (209).

*In vitro* istraživanje pokazalo je da CBD potencijalno djeluje kao parcijalni agonist dopaminskih D2 receptora (210). To je prvo istraživanje s takvim rezultatom te su nužni replikacija i daljnja istraživanja budući da do sada nije primjećena akatzija kod primjene CBD-a, efekt koji prati ostale parcijalne agoniste D2 receptora (211).

Postoje i podaci koji upućuju na antipsihotično djelovanje CBD-a preko GPR55 i TRPV1 receptora i liganda poput palmitoiletanolamina, no takvih podataka je malo i ograničeni su na predklinička istraživanja (212–215).

CBD je potentan inhibitor citokrom P450 enzima (216) te bi primjena CBD-a mogla izazvati povećanje plazmatskih koncentracija nekih antipsihotika. Dosadašnja istraživanja nisu uspjela statistički odrediti vjerojatnost tih događaja zbog premalog broja ispitanika (217).

## **5.2.2 Učinkovitost kanabidiola**

### **a) Dokazi o učinkovitosti kanabidiola kod subjekata s rizikom od psihoze**

Studije funkcionalnog neurooslikavanja otkrile su razlike u aktivaciji mozga u hipokampusu, strijatumu, inzuli i srednjem mozgu između osoba s rizikom od razvoja psihoze i zdravih kontrola. Jedna doza (600 mg) CBD-a ublažila je te razlike u aktivaciji mozga kod ispitanika s rizikom razvoja psihotičnih poremećaja, ali nije značajno promijenila razine simptoma niti uzrokovala štetne učinke. (218–220) Liječenje CBD-om (600 mg) u istom uzorku subjekata s kliničkim rizikom za razvoj psihotičnih poremećaja tijekom jednog tjedna nije bilo povezano s značajnim učincima na simptome ili kortizolni odgovor na eksperimentalni stresor, te nije uzrokovalo štetne učinke (221). Rezultati liječenja u trajanju od tri tjedna ukazuju da je duže razdoblje liječenja povezano s značajnim simptomatskim i neuroslikovnim učincima (222,223).

Osim ublažavanja simptoma u CHR (eng. *clinical high risk*, CHR) populaciji, cilj intervencije u fazi rizika od razvoja psihoze je smanjenje toga rizika. Razdoblje maksimalnog rizika postoji unutar prve 2 godine nakon prve kliničke prezentacije (148) unutar kojeg samo 20% osoba razvija psihotični poremećaj (148). S obzirom na to CBD, ako se pokaže da je učinkovit u ovoj populaciji, bio bi izvrsna preventivna terapijska opcija zbog minimalnih nuspojava (224). Kako bi se to ispitalo, nužna su daljnja multicentrična ispitivanja velikog broja ispitanika.

### **b) Dokazi o učinkovitosti kanabidiola u psihotičnim poremećajima**

U kliničkom ispitivanju CBD-a kod pacijenata s psihozom Leweke i suradnici (205) uspoređivali su liječenje tijekom 4 tjedna s 800 mg CBD-a kao monoterapijom s amisulpridom. Nisu pronađene razlike u učinkovitosti, što sugerira da bi CBD mogao biti jednako učinkovit kao antipsihotik. Veličina uzorka bila je mala (N = 42; 21 po skupini) i studija nije imala usporedbu s placebom. Ista istraživačka grupa kasnije je provela dvostruko slijepo placebo kontrolirano istraživanje s ukriženim ustrojem u trajanju od 28 dana na uzorku od 18 pacijenata te usporedila CBD s placebom, a rezultati su, unatoč limitaciji studije, pokazali značajno poboljšanje u pacijenata koji su prvo primili CBD. (225) Dva ispitivanja su ispitivala CBD kao adjuvantno liječenje uz antipsihotične lijekove. Boggs i suradnici (226) nisu pronašli razlike između adjuvantnog CBD-a i placeba ni u psihoznim simptomima ni u kognitivnoj izvedbi kod 36 pacijenata (18 po skupini) nakon 6 tjedana liječenja. Dnevna doza CBD-a bila je 600 mg. Najveće ispitivanje do danas, koje su proveli McGuire i suradnici (216) testiralo je veću dozu CBD-a (1000 mg) kao adjuvantno liječenje tijekom 6 tjedana kod 88 pacijenata (n=43 u CBD skupini i n=45 u placebo skupini). U usporedbi s placebom, terapija CBD-om bila je povezana s poboljšanjem u ocjenama težine psihotičnih simptoma i ukupnim dojmom kliničara. Nijedno od ova dva ispitivanja

nije procijenilo razinu antipsihotičnih lijekova u krvi, pa se ne može isključiti mogućnost da su učinci bili povezani s farmakokinetičkim interakcijama između CBD-a i antipsihotika. Svi ovi rezultati sugeriraju da CBD može imati značajan učinak na psihotične simptome kod pacijenata s psihozom. Negativni rezultati iz ispitivanja Boggsa i suradnika mogli bi se odraziti na njihovu malu veličinu uzorka (N = 36) i upotrebu niže doze CBD-a (600 mg) u usporedbi s drugim ispitivanjima (800 mg i 1000 mg). Međutim, nijedno od dosadašnjih ispitivanja nije uključilo velike uzorke, i optimalna doza CBD-a za psihozu nije jasna. Studija Boggsa i suradnika uključila je pacijente u kroničnoj fazi psihoze, s prosječnom dobi od 47 godina. Slično tome, u studiji McGuire i suradnika, prosječna dob sudionika bila je 41 godina, a u studiji Leweke i suradnika prosječna dob bila je 30 godina. Nijedno od ovih ispitivanja nije zahtijevalo da sudionici budu u ranim fazama psihoze, pacijenti su bili značajno stariji od onih s prvom epizodom psihoze ili populacije s rizikom za razvoj psihotičnih poremećaja. Odgovor na liječenje antipsihotičkim lijekovima drugačiji je u ranim i kroničnim fazama psihoze te je moguće da isto vrijedi i za liječenje CBD-om. Pogotovo je važno napomenuti da se odgovor na CBD može mijenjati zbog učinaka kronične bolesti i njenog liječenja antipsihotičkim lijekovima. Utjecaj ovih potencijalno zbunjujućih čimbenika može se smanjiti proučavanjem pacijenata u ranim fazama psihoze. S obzirom na to da su sva dosadašnja ispitivanja uključivala skromne uzorke, potrebno je provesti ispitivanja ne većem uzorku. Osim toga, sva su uključivala relativno kratke trajanja liječenja (4-6 tjedana) i nije poznato bi li se bolji rezultati mogli postići ako bi liječenje trajalo dulje. Naposljetku, sva tri ispitivanja bila su kod pacijenata s kroničnom psihozom koji su već bili tretirani antipsihotičkim lijekovima nekoliko godina (38).

S obzirom na popularnost i procvat dostupnosti proizvoda koji sadrže CBD te na činjenicu da se CBD rekreativno najčešće konzumira pušenjem, jedno istraživanje je ispitalo utjecaj pušenja CBD džointeva kao adjuvantnu metodu terapiji antipsihoticima. Rezultati su pokazali pozitivan utjecaj na smanjenje psihotičnih simptoma u obje grupe ispitanika, a ispitanici koji su uzimali CBD kao adjuvantno sredstvo trebali su manje doze antipsihotika za postizanje jednakog smanjenja psihotičnih simptoma, no ograničenja istraživanja bila su: mali uzorak (N=31) i dizajn studije (randomizirano placebom kontrolirano ispitivanje bez zasljepljivanja) (227).

Neuroslikovne studije na uzorcima s prvom epizodom psihoze imale su ohrabrujuće rezultate. O'Neill i suradnici (228) koristili su funkcionalnu magnetsku rezonanciju za procjenu aktivnosti mozga kod pacijenata s prvom epizodom psihoze (n=15) i zdravih kontrola (n=19). Pacijenti su skenirani nakon primjene pojedinačne doze CBD-a (600 mg)

ili placebo dok zdrave kontrole nisu primale nikakvu terapiju. U usporedbi sa zdravim kontrolama pacijenti su, nakon primljenog placebo, pokazivali različitu aktivaciju prednjeg režnja i medijalnog temporalnog područja, a te razlike su se djelomično normalizirale nakon primjene CBD-a. Studija koja je koristila protonsku MR spektroskopiju na istim ispitanicima otkrila je da je primjena CBD-a u usporedbi s placebo bila povezana sa smanjenjem težine psihotičnih simptoma uz istodobno povećanje razine glutamata u hipokampusu (229).

### **5.2.3 Kanabidiol kao terapija u osoba s poremećajem uporabe kanabisa i psihotičnim poremećajima**

CBD se pokazao kao potencijalna nova terapijska opcija kod osoba s poremećajem uporabe kanabisa i s psihotičnim poremećajima. Osim antipsihotičnog učinka, pokazalo se da CBD utječe na obrasce ponašanja prisutne u osoba s poremećajem uporabe kanabisa na način da smanjuje žudnju i simptome sustezanja kod ovih osoba (230).

### **5.2.4 Sigurnosni profil kanabidiola**

Nepridržavanje propisanog režima uzimanja antipsihotičkih lijekova veliki je problem za pacijente s psihotičnim poremećajima, a povezano je sa smanjenjem kvalitete života i povećanim rizikom od relapsa (217,231). Ovaj problem posebno je važan u ranim fazama psihoze kod mlađih pacijenata jer je adherencija kod njih manja (232) zbog nuspojava (233). Metaanaliza studija koje su istraživale adherenciju pokazala je da je povezanost između nuspojava i neadherencije izraženija kod mlađih populacija (234). što može biti poseban problem kod liječenja antipsihoticima zbog njihovih neugodnih nuspojava debljanja, sedacije, seksualne disfunkcije i ekstrapiramidalnih simptoma (235).

Za razliku od antipsihotika, CBD ima relativno malo nuspojava i dobro se podnosi. U metaanalizi randomiziranih kontroliranih ispitivanja, jedina nuspojava povezana s CBD-om bila je proljev (224). U direktnoj usporedbi s antipsihotikom amisulpridom, CBD je bio povezan sa značajno manje ekstrapiramidalnih nuspojava, manjim debljanjem i nije povećavao razine prolaktina (205). Slično tome, Boggs i suradnici nisu pronašli razliku između CBD-a i placebo u ekstrapiramidalnim nuspojavama (226), a McGuire i suradnici također su izvijestili o nepostojanju razlika s placebo u debljanju, utjecaju na testove jetrene funkcije, razinama upalnih markera i lipoproteina velike gustoće (216). U 3 do sada provedena randomizirana kontrolirana ispitivanja, samo su dvije od ukupno 84 osobe koje su primile CBD prestale uzimati lijek zbog nuspojava: jedna osoba se žalila na sedaciju, a druga na gastrointestinalne nuspojave. Ovaj blagi profil nuspojava CBD-a posebno je



važan u ranim fazama poremećaja jer negativna iskustva s liječenjem mogu imati dugoročne učinke na buduću adherenciju (236). Još je jedna razlika između CBD-a i konvencionalnih antipsihotika da CBD nije povezan sa stigmatizirajućim karakteristikama koju nose nuspojave antipsihotika (galaktoreja, tardivna diskinezija). Mnogi rekreativni korisnici proizvoda s CBD-om navode njegove percipirane koristi na anksioznost, probleme sa spavanjem, stres i opću zdravstvenu dobrobit, percepcija koja može pozitivno utjecati na uzimanje CBD-a, a time na simptomatske i funkcionalne ishode (237).

CBD se u dosadašnjim istraživanjima pokazao kao obećavajuća nova metoda u liječenju psihotičnih poremećaja, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo kada, u kojoj mjeri i kome treba CBD primijeniti kao terapiju kako bi se postigao maksimalni potencijal koji nosi.

## **Zahvale**

Hvala mentoru dr. sc. Aleksandru Saviću na vodstvu, razumijevanju, strpljenju i pomoći u izradi ovog rada. Također zahvaljujem i članovima komisije, prof. dr. sc. Draženu Begiću i prof. dr. sc. Ninoslavu Mimici na razumijevanju i savjetima.

Hvala obitelji i prijateljima na pružanju bezuvjetne podrške za vrijeme cijelog školovanja.

Hvala kolegama Jugu, Mihiću, Anđeli V. i ostalim doktorima u svakom smislu te riječi bez čijih bi doprinosa studiranje bilo znatno mukotrpnije.

Hvala Sanji na konstruktivnim kritikama, pomoći i podršci za vrijeme pisanja ovog rada i studiranja.

## Popis literature

1. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia - PMC [Internet]. [citirano 12. rujan 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2639026/>
2. Hegi G. *Illustrierte Flora von Mitteleuropa*. Parey; 1979. book.
3. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers*. kolovoz 2007.;4(8):1614–48.
4. Russo EB, Jiang HE, Li X, Sutton A, Carboni A, del Bianco F, et al. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *J Exp Bot*. 2008;59(15):4171–82.
5. Balabanova S, Parsche F, Pirsig W. First identification of drugs in Egyptian mummies. *Naturwissenschaften*. kolovoz 1992.;79(8):358.
6. Brunner TF. Marijuana in Ancient Greece and Rome? The Literary Evidence. *J Psychedelic Drugs*. 01. srpanj 1977.;9(3):221–5.
7. United Nations : Office on Drugs and Crime [Internet]. [citirano 12. rujan 2023.]. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1957 Issue 1 - 002. Dostupno na: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin\\_1957-01-01\\_1\\_page003.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1957-01-01_1_page003.html)
8. Erkelens JL, Hazekamp A. That which we call Indica, by any other name would smell as sweet. *Cannabinoids*. 2014.;9(1):9–15.
9. Pertwee R, Pertwee R, urednici. *Handbook of Cannabis*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2016. 784 str.
10. Upton R, ElSohly M, urednici. *Cannabis inflorescence: cannabis spp. ; standards of identity, analysis, and quality control. Revision 2014*. Scotts Valley, CA: American Herbal Pharmacopoeia; 2014. 65 str. (American Herbal Pharmacopoeia and therapeutic compendium).
11. Pearce DD, Mitsouras K, Irizarry KJ. Discriminating the effects of Cannabis sativa and Cannabis indica: a web survey of medical cannabis users. *J Altern Complement Med N Y N*. listopad 2014.;20(10):787–91.
12. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017.;103:1–36.
13. Brenneisen R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. U: ElSohly MA, urednik. *Marijuana and the Cannabinoids* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [citirano 12. rujan 2023.]. str. 17–49. (Forensic Science And Medicine). Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9_2)
14. Levinsohn EA, Hill KP. Clinical uses of cannabis and cannabinoids in the United States. *J Neurol Sci*. 15. travanj 2020.;411:116717.
15. Potter DJ. A review of the cultivation and processing of cannabis (*Cannabis sativa* L.) for production of prescription medicines in the UK. *Drug Test Anal*. 2014.;6(1–2):31–8.
16. Russo EB. Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends Pharmacol Sci*. srpanj 2016.;37(7):594–605.
17. Miyazawa M, Yamafuji C. Inhibition of acetylcholinesterase activity by bicyclic monoterpenoids. *J Agric Food Chem*. 09. ožujak 2005.;53(5):1765–8.
18. Maayah ZH, Takahara S, Ferdaoussi M, Dyck JRB. The molecular mechanisms that underpin the biological benefits of full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 01. srpanj 2020.;1866(7):165771.

19. Rao VS, Menezes AM, Viana GS. Effect of myrcene on nociception in mice. *J Pharm Pharmacol.* prosinac 1990.;42(12):877–8.
20. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* kolovoz 2011.;163(7):1344–64.
21. Streck JM, Hughes JR, Klemperer EM, Howard AB, Budney AJ. Modes of Cannabis Use: A Secondary Analysis of an Intensive Longitudinal Natural History Study. *Addict Behav.* studeni 2019.;98:106033.
22. van den Elsen G a. H, Ahmed AIA, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA, i ostali. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: a systematic review. *Ageing Res Rev.* ožujak 2014.;14:56–64.
23. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.*
24. Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and Cannabinoids Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential. 01. siječanj 2002.;
25. Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther.* rujan 1983.;34(3):352–63.
26. Lemberger L, Crabtree RE, Rowe HM. 11-hydroxy-9 -tetrahydrocannabinol: pharmacology, disposition, and metabolism of a major metabolite of marihuana in man. *Science.* 07. srpanj 1972.;177(4043):62–4.
27. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* svibanj 2017.;70(Pt B):313–8.
28. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* kolovoz 2007.;4(8):1770–804.
29. Bertrand KA, Hanan NJ, Honerkamp-Smith G, Best BM, Chambers CD. Marijuana Use by Breastfeeding Mothers and Cannabinoid Concentrations in Breast Milk. *Pediatrics.* rujan 2018.;142(3):e20181076.
30. Monte AA, Shelton SK, Mills E, Saben J, Hopkinson A, Sonn B, i ostali. Acute Illness Associated With Cannabis Use, by Route of Exposure: An Observational Study. *Ann Intern Med.* 16. travanj 2019.;170(8):531–7.
31. Gruber SA, Dahlgren MK, Sagar KA, Gönenc A, Killgore WD. Age of Onset of Marijuana Use Impacts Inhibitory Processing. *Neurosci Lett.* 09. ožujak 2012.;511(2):89–94.
32. Rock EM, Parker LA. Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol.* 2021.;1264:1–13.
33. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* studeni 2018.;84(11):2477–82.
34. Knaub K, Sartorius T, Dharsono T, Wacker R, Wilhelm M, Schön C. A Novel Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) Based on VESIsorb® Formulation Technology Improving the Oral Bioavailability of Cannabidiol in Healthy Subjects. *Mol Basel Switz.* 16. kolovoz 2019.;24(16):2967.
35. Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM, i ostali. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. *Am J Transl Res.* 2016.;8(8):3448–59.
36. Jones JD, Nolan ML, Daver R, Comer SD, Paone D. Can Naloxone Be Used to Treat Synthetic Cannabinoid Overdose? *Biol Psychiatry.* travanj 2017.;81(7):e51–2.

37. Bardhi K, Coates S, Watson CJW, Lazarus P. Cannabinoids and drug metabolizing enzymes: potential for drug-drug interactions and implications for drug safety and efficacy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. prosinac 2022.;15(12):1443–60.
38. Chesney E, Oliver D, McGuire P. Cannabidiol (CBD) as a novel treatment in the early phases of psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. svibanj 2022.;239(5):1179–90.
39. Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Abbate A, Toldo S. Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Mol Basel Switz*. 09. kolovoz 2023.;28(16):5980.
40. Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic Cannabinoids. *Am J Med Sci*. srpanj 2015.;350(1):59–62.
41. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 03. prosinac 2012.;39(2):234–43.
42. Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol Phila Pa*. 2016.;54(1):1–13.
43. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. studeni 2010.;36(6):1115–30.
44. Schoeler T, Monk A, Sami MB, Klamerus E, Foglia E, Brown R, i ostali. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. ožujak 2016.;3(3):215–25.
45. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Klamerus E, Foglia E, Murray R, i ostali. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *Lancet Psychiatry*. kolovoz 2017.;4(8):627–33.
46. European Drug Report (2021) [Internet]. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2021 [citirano 09. prosinac 2023.]. Dostupno na: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en)
47. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2020. godini. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022.
48. Leweke FM. Anandamide dysfunction in prodromal and established psychosis. *Curr Pharm Des*. 2012.;18(32):5188–93.
49. Bae JS, Kim JY, Park BL, Kim JH, Kim B, Park CS, i ostali. Genetic association analysis of CNR1 and CNR2 polymorphisms with schizophrenia in a Korean population. *Psychiatr Genet*. listopad 2014.;24(5):225–9.
50. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, i ostali. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. lipanj 2002.;54(2):161–202.
51. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol*. 2005.;(168):299–325.
52. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, i ostali. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 29. travanj 2014.;82(17):1556–63.
53. Maroso M, Szabo GG, Kim HK, Alexander A, Bui AD, Lee SH, i ostali. Cannabinoid Control of Learning and Memory through HCN Channels. *Neuron*. 02. ožujak 2016.;89(5):1059–73.

54. Nyíri G, Cserép C, Szabadits E, Mackie K, Freund TF. CB1 cannabinoid receptors are enriched in the perisynaptic annulus and on preterminal segments of hippocampal GABAergic axons. *Neuroscience*. 2005.;136(3):811–22.
55. Bénard G, Massa F, Puente N, Lourenço J, Bellocchio L, Soria-Gómez E, i ostali. Mitochondrial CB<sub>1</sub> receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat Neurosci*. 04. ožujak 2012.;15(4):558–64.
56. Navarrete M, Araque A. Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication. *Neuron*. 27. ožujak 2008.;57(6):883–93.
57. Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, Duan T, Xu L, Georges F, i ostali. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell*. 02. ožujak 2012.;148(5):1039–50.
58. Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*. ožujak 1998.;83(2):393–411.
59. Mátyás F, Yanovsky Y, Mackie K, Kelsch W, Misgeld U, Freund TF. Subcellular localization of type 1 cannabinoid receptors in the rat basal ganglia. *Neuroscience*. 2006.;137(1):337–61.
60. Cabral GA, Ferreira GA, Jamerson MJ. Endocannabinoids and the Immune System in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2015.;231:185–211.
61. Atwood BK, Mackie K. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol*. lipanj 2010.;160(3):467–79.
62. Maresz K, Carrier EJ, Ponomarev ED, Hillard CJ, Dittel BN. Modulation of the cannabinoid CB2 receptor in microglial cells in response to inflammatory stimuli. *J Neurochem*. listopad 2005.;95(2):437–45.
63. Kenakin T. Biased Receptor Signaling in Drug Discovery. *Pharmacol Rev*. travanj 2019.;71(2):267–315.
64. Atwood BK, Wager-Miller J, Haskins C, Straiker A, Mackie K. Functional Selectivity in CB2 Cannabinoid Receptor Signaling and Regulation: Implications for the Therapeutic Potential of CB2 Ligands. *Mol Pharmacol*. veljača 2012.;81(2):250–63.
65. Wager-Miller J, Westenbroek R, Mackie K. Dimerization of G protein-coupled receptors: CB1 cannabinoid receptors as an example. *Chem Phys Lipids*. 31. prosinac 2002.;121(1–2):83–9.
66. Przybyla JA, Watts VJ. Ligand-induced regulation and localization of cannabinoid CB1 and dopamine D2L receptor heterodimers. *J Pharmacol Exp Ther*. ožujak 2010.;332(3):710–9.
67. Ellis J, Padiani JD, Canals M, Milasta S, Milligan G. Orexin-1 receptor-cannabinoid CB1 receptor heterodimerization results in both ligand-dependent and -independent coordinated alterations of receptor localization and function. *J Biol Chem*. 15. prosinac 2006.;281(50):38812–24.
68. Köfalvi A, Moreno E, Cordoní A, Cai NS, Fernández-Dueñas V, Ferreira SG, i ostali. Control of glutamate release by complexes of adenosine and cannabinoid receptors. *BMC Biol*. 23. siječanj 2020.;18:9.
69. Bushlin I, Gupta A, Stockton SD, Miller LK, Devi LA. Dimerization with cannabinoid receptors allosterically modulates delta opioid receptor activity during neuropathic pain. *PLoS One*. 2012.;7(12):e49789.
70. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H, Sørgård M, Di Marzo V, i ostali. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature*. 29. srpanj 1999.;400(6743):452–7.

71. Bouaboula M, Hilairet S, Marchand J, Fajas L, Le Fur G, Casellas P. Anandamide induced PPAR $\gamma$  transcriptional activation and 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *Eur J Pharmacol.* 11. srpanj 2005.;517(3):174–81.
72. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature.* 21. kolovoz 1997.;388(6644):773–8.
73. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, i ostali. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 18. prosinac 1992.;258(5090):1946–9.
74. Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, Long JZ, Kinsey SG, Marcondes MCG, i ostali. Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science.* 11. studeni 2011.;334(6057):809–13.
75. Gonsiorek W, Lunn C, Fan X, Narula S, Lundell D, Hipkin RW. Endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor: antagonism by anandamide. *Mol Pharmacol.* svibanj 2000.;57(5):1045–50.
76. Mackie K, Devane WA, Hille B. Anandamide, an endogenous cannabinoid, inhibits calcium currents as a partial agonist in N18 neuroblastoma cells. *Mol Pharmacol.* rujan 1993.;44(3):498–503.
77. Kohnz R, Nomura DK. Chemical Approaches to Therapeutically Target the Metabolism and Signaling of the Endocannabinoid 2-AG and Eicosanoids. *Chem Soc Rev.* 07. listopad 2014.;43(19):6859–69.
78. Viader A, Ogasawara D, Joslyn CM, Sanchez-Alavez M, Mori S, Nguyen W, i ostali. A chemical proteomic atlas of brain serine hydrolases identifies cell type-specific pathways regulating neuroinflammation. *eLife.* 5:e12345.
79. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, i ostali. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature.* 15. prosinac 1994.;372(6507):686–91.
80. Liu J, Wang L, Harvey-White J, Huang BX, Kim HY, Luquet S, i ostali. Multiple pathways involved in the biosynthesis of anandamide. *Neuropharmacology.* siječanj 2008.;54(1):1–7.
81. Chicca A, Marazzi J, Nicolussi S, Gertsch J. Evidence for bidirectional endocannabinoid transport across cell membranes. *J Biol Chem.* 05. listopad 2012.;287(41):34660–82.
82. Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol.* prosinac 2007.;14(12):1347–56.
83. Ludányi A, Hu SSJ, Yamazaki M, Tanimura A, Piomelli D, Watanabe M, i ostali. Complementary synaptic distribution of enzymes responsible for synthesis and inactivation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in the human hippocampus. *Neuroscience.* 03. veljača 2011.;174:50–63.
84. Hill MN, Patel S, Campolongo P, Tasker JG, Wotjak CT, Bains JS. Functional Interactions between Stress and the Endocannabinoid System: From Synaptic Signaling to Behavioral Output. *J Neurosci.* 10. studeni 2010.;30(45):14980–6.
85. Luchicchi A, Lecca S, Carta S, Pillolla G, Muntoni AL, Yasar S, i ostali. Effects of fatty acid amide hydrolase inhibition on neuronal responses to nicotine, cocaine and morphine in the nucleus accumbens shell and ventral tegmental area: involvement of PPAR- $\alpha$  nuclear receptors. *Addict Biol.* srpanj 2010.;15(3):277–88.
86. Urquhart P, Nicolaou A, Woodward DF. Endocannabinoids and their oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases and other oxygenases. *Biochim Biophys Acta.* travanj 2015.;1851(4):366–76.

87. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol.* prosinac 2014.;29:1–8.
88. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science.* 26. travanj 2002.;296(5568):678–82.
89. Robbe D, Kopf M, Remaury A, Bockaert J, Manzoni OJ. Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11. lipanj 2002.;99(12):8384–8.
90. Chevaleyre V, Castillo PE. Endocannabinoid-mediated metaplasticity in the hippocampus. *Neuron.* 16. rujan 2004.;43(6):871–81.
91. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* listopad 2015.;12(4):699–730.
92. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, i ostali. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* kolovoz 2004.;29(8):1558–72.
93. Fan P. Cannabinoid agonists inhibit the activation of 5-HT<sub>3</sub> receptors in rat nodose ganglion neurons. *J Neurophysiol.* veljača 1995.;73(2):907–10.
94. Sigel E, Baur R, Rácz I, Marazzi J, Smart TG, Zimmer A, i ostali. The major central endocannabinoid directly acts at GABA(A) receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 01. studeni 2011.;108(44):18150–5.
95. Lozovaya N, Yatsenko N, Beketov A, Tsintsadze T, Burnashev N. Glycine receptors in CNS neurons as a target for nonretrograde action of cannabinoids. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 17. kolovoz 2005.;25(33):7499–506.
96. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* listopad 2015.;172(20):4790–805.
97. Bloomfield MAP, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD. The effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature.* 17. studeni 2016.;539(7629):369–77.
98. An D, Peigneur S, Hendrickx LA, Tytgat J. Targeting Cannabinoid Receptors: Current Status and Prospects of Natural Products. *Int J Mol Sci.* 17. srpanj 2020.;21(14):5064.
99. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT<sub>1a</sub> receptors. *Neurochem Res.* kolovoz 2005.;30(8):1037–43.
100. Luk T, Jin W, Zvonok A, Lu D, Lin XZ, Chavkin C, i ostali. Identification of a potent and highly efficacious, yet slowly desensitizing CB1 cannabinoid receptor agonist. *Br J Pharmacol.* lipanj 2004.;142(3):495–500.
101. Kelley BG, Thayer SA. Delta 9-tetrahydrocannabinol antagonizes endocannabinoid modulation of synaptic transmission between hippocampal neurons in culture. *Neuropharmacology.* travanj 2004.;46(5):709–15.
102. Laaris N, Good CH, Lupica CR. Delta9-tetrahydrocannabinol is a full agonist at CB1 receptors on GABA neuron axon terminals in the hippocampus. *Neuropharmacology.* 2010.;59(1–2):121–7.
103. Huestis MA, Boyd SJ, Heishman SJ, Preston KL, Bonnet D, Fur GL, i ostali. Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked cannabis in male cannabis users. *Psychopharmacology (Berl).* studeni 2007.;194(4):505–15.



104. Watanabe K, Kayano Y, Matsunaga T, Yamamoto I, Yoshimura H. Inhibition of anandamide amidase activity in mouse brain microsomes by cannabinoids. *Biol Pharm Bull.* kolovoz 1996.;19(8):1109–11.
105. Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl).* kolovoz 2008.;199(2):223–30.
106. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
107. Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. *N Engl J Med.* 19. srpanj 2018.;379(3):270–80.
108. Begić D, Jukić V, Medved V. (ur.) *Psihijatrija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
109. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, i ostali. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry.* 01. prosinac 2001.;50(11):884–97.
110. Suokas JT, Perälä J, Suominen K, Saarni S, Lönnqvist J, Suvisaari JM. Epidemiology of suicide attempts among persons with psychotic disorder in the general population. *Schizophr Res.* prosinac 2010.;124(1–3):22–8.
111. Lambert M, Conus P, Lubman DI, Wade D, Yuen H, Moritz S, i ostali. The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* kolovoz 2005.;112(2):141–8.
112. Folsom DP, Hawthorne W, Lindamer L, Gilmer T, Bailey A, Golshan S, i ostali. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system. *Am J Psychiatry.* veljača 2005.;162(2):370–6.
113. Douglas KS, Guy LS, Hart SD. Psychosis as a risk factor for violence to others: a meta-analysis. *Psychol Bull.* rujan 2009.;135(5):679–706.
114. Brekke JS, Prindle C, Bae SW, Long JD. Risks for individuals with schizophrenia who are living in the community. *Psychiatr Serv Wash DC.* listopad 2001.;52(10):1358–66.
115. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* siječanj 2012.;37(1):4–15.
116. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* svibanj 2009.;35(3):549–62.
117. Lodge DJ, Grace AA. Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci.* rujan 2011.;32(9):507–13.
118. Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S, i ostali. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology.* ožujak 2012.;62(3):1574–83.
119. Lander SS, Khan U, Lewandowski N, Chakraborty D, Provenzano FA, Mingote S, i ostali. Glutamate Dehydrogenase-Deficient Mice Display Schizophrenia-Like Behavioral Abnormalities and CA1-Specific Hippocampal Dysfunction. *Schizophr Bull.* 01. siječanj 2019.;45(1):127–37.
120. van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* ožujak 2015.;29(3):254–63.

121. Sánchez-Blázquez P, Rodríguez-Muñoz M, Garzón J. The cannabinoid receptor 1 associates with NMDA receptors to produce glutamatergic hypofunction: implications in psychosis and schizophrenia. *Front Pharmacol.* 02. siječanj 2014.;4:169.
122. González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, i ostali. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron.* 01. veljača 2007.;53(3):439–52.
123. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 10. srpanj 2012.;13(8):537–51.
124. Pers TH, Timshel P, Ripke S, Lent S, Sullivan PF, O'Donovan MC, i ostali. Comprehensive analysis of schizophrenia-associated loci highlights ion channel pathways and biologically plausible candidate causal genes. *Hum Mol Genet.* 15. ožujak 2016.;25(6):1247–54.
125. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, i ostali. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 11. veljača 2016.;530(7589):177–83.
126. Adelson JD, Sapp RW, Brott BK, Lee H, Miyamichi K, Luo L, i ostali. Developmental Sculpting of Intracortical Circuits by MHC Class I H2-Db and H2-Kb. *Cereb Cortex N Y N 1991.* travanj 2016.;26(4):1453–63.
127. Fourgeaud L, Davenport CM, Tyler CM, Cheng TT, Spencer MB, Boulanger LM. MHC class I modulates NMDA receptor function and AMPA receptor trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21. prosinac 2010.;107(51):22278–83.
128. Murphy KC, Owen MJ. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* studeni 2001.;179:397–402.
129. Faust TW, Chang EH, Kowal C, Berlin R, Gazaryan IG, Bertini E, i ostali. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26. listopad 2010.;107(43):18569–74.
130. Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol.* travanj 2012.;259(4):622–9.
131. Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, i ostali. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PloS One.* 06. listopad 2008.;3(10):e3347.
132. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Biela H, Bernstein HG, Steiner J, i ostali. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Front Psychiatry.* 19. svibanj 2014.;5:47.
133. Robison AJ, Thakkar KN, Diwadkar VA. Cognition and Reward Circuits in Schizophrenia: Synergistic, Not Separate. *Biol Psychiatry.* veljača 2020.;87(3):204–14.
134. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11) [Internet]. World Health Organization (WHO); 2019. Dostupno na: <https://icd.who.int/en>
135. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* lipanj 2006.;188:510–8.
136. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, i ostali. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* ožujak 2010.;67(3):231–9.

137. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, i ostali. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry*. siječanj 2014.;19(1):20–9.
138. Kraguljac NV, White DM, Reid MA, Lahti AC. Increased hippocampal glutamate and volumetric deficits in unmedicated patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. prosinac 2013.;70(12):1294–302.
139. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults - Gary Remington, Donald Addington, William Honer, Zahinoor Ismail, Thomas Raedler, Michael Teehan, 2017 [Internet]. [citirano 13. rujan 2023.]. Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743717720448>
140. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, i ostali. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. *Lancet Psychiatry*. listopad 2018.;5(10):797–807.
141. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischhacker WW, Davidson M, Galderisi S, i ostali. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res*. prosinac 2009.;115(2–3):97–103.
142. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, i ostali. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res*. 01. kolovoz 2012.;139(1):116–28.
143. Guo J, Lv X, Liu Y, Kong L, Qu H, Yue W. Influencing factors of medication adherence in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophrenia*. 15. svibanj 2023.;9(1):31.
144. Bjornestad J, Davidson L, Joa I, Larsen TK, Hegelstad WTV, Langeveld J, i ostali. Antipsychotic treatment: experiences of fully recovered service users. *J Ment Health Abingdon Engl*. lipanj 2017.;26(3):264–70.
145. Meltzer HY. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Annu Rev Med*. 2013.;64(1):393–406.
146. Chokhawala K, Stevens L. Antipsychotic Medications. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 13. rujan 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
147. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009.;8(1):15–22.
148. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU, Meyer-Lindenberg A, Millan MJ, Borgwardt S, i ostali. Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention. *JAMA Psychiatry*. 01. srpanj 2020.;77(7):755–65.
149. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, Riecher-Rössler A, i ostali. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. ožujak 2015.;30(3):388–404.
150. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA, Radua J, Stahl D, Provenzani U, i ostali. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. lipanj 2018.;17(2):196–209.
151. Davies C, Radua J, Cipriani A, Stahl D, Provenzani U, McGuire P, i ostali. Efficacy and Acceptability of Interventions for Attenuated Positive Psychotic Symptoms in Individuals at Clinical High Risk of Psychosis: A Network Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2018.;9:187.

152. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* studeni 2016.;209(5):385–92.
153. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* prosinac 2012.;201(6):481–5.
154. Abuse NI on D. National Institute on Drug Abuse. -- [citirano 12. rujan 2023.]. Is there a link between marijuana use and psychiatric disorders? Dostupno na: <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/marijuana/there-link-between-marijuana-use-psychiatric-disorders>
155. Rup J, Freeman TP, Perlman C, Hammond D. Cannabis and mental health: Prevalence of use and modes of cannabis administration by mental health status. *Addict Behav.* listopad 2021.;121:106991.
156. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, i ostali. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry.* studeni 2018.;64(7):690–704.
157. Wadsworth E, Craft S, Calder R, Hammond D. Prevalence and use of cannabis products and routes of administration among youth and young adults in Canada and the United States: A systematic review. *Addict Behav.* lipanj 2022.;129:107258.
158. Chester LA, Valmaggia LR, Kempton MJ, Chesney E, Oliver D, Hedges EP, i ostali. Influence of cannabis use on incidence of psychosis in people at clinical high risk. *Psychiatry Clin Neurosci.* rujan 2023.;77(9):469–77.
159. Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am J Psychiatry.* 01. travanj 2018.;175(4):343–50.
160. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Prediction of Onset of Substance-Induced Psychotic Disorder and Its Progression to Schizophrenia in a Swedish National Sample. *Am J Psychiatry.* 01. rujan 2019.;176(9):711–9.
161. Murrie B, Lappin J, Large M, Sara G. Transition of Substance-Induced, Brief, and Atypical Psychoses to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 10. travanj 2020.;46(3):505–16.
162. Pasmán JA, Verweij KJH, Gerring Z, Stringer S, Sanchez-Roige S, Treur JL, i ostali. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. *Nat Neurosci.* rujan 2018.;21(9):1161–70.
163. Freeman TP, Groshkova T, Cunningham A, Sedefov R, Griffiths P, Lynskey MT. Increasing potency and price of cannabis in Europe, 2006–16. *Addict Abingdon Engl.* lipanj 2019.;114(6):1015–23.
164. Minichino A, Senior M, Brondino N, Zhang SH, Godwlewska BR, Burnet PWJ, i ostali. Measuring Disturbance of the Endocannabinoid System in Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 01. rujan 2019.;76(9):914–23.
165. Garani R, Watts JJ, Mizrahi R. Endocannabinoid system in psychotic and mood disorders, a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* ožujak 2021.;106:110096.
166. Hasan A, Von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, i ostali. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* lipanj 2020.;270(4):403–12.
167. Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA. Age at Initiation of Cannabis Use Predicts Age at Onset of Psychosis: The 7- to 8-Year Trend. *Schizophr Bull.* ožujak 2013.;39(2):251–4.

168. Campolongo P, Trezza V, Cassano T, Gaetani S, Morgese MG, Ubaldi M, et al. Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol causes enduring cognitive deficits associated with alteration of cortical gene expression and neurotransmission in rats. *Addict Biol.* rujun 2007.;12(3-4):485-95.
169. Antonelli T, Tomasini MC, Tattoli M, Cassano T, Tanganelli S, Finetti S, et al. Prenatal exposure to the CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 causes learning disruption associated with impaired cortical NMDA receptor function and emotional reactivity changes in rat offspring. *Cereb Cortex N Y N 1991.* prosinac 2005.;15(12):2013-20.
170. Verrico CD, Gu H, Peterson ML, Sampson AR, Lewis DA. Repeated  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol Exposure in Adolescent Monkeys: Persistent Effects Selective for Spatial Working Memory. *Am J Psychiatry.* 01. travanj 2014.;171(4):416-25.
171. Rubino T, Realini N, Braida D, Guidi S, Capurro V, Viganò D, et al. Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus.* kolovoz 2009.;19(8):763-72.
172. Gleason KA, Birnbaum SG, Shukla A, Ghose S. Susceptibility of the adolescent brain to cannabinoids: long-term hippocampal effects and relevance to schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 27. studeni 2012.;2(11):e199.
173. Quinn HR, Matsumoto I, Callaghan PD, Long LE, Arnold JC, Gunasekaran N, et al. Adolescent rats find repeated Delta(9)-THC less aversive than adult rats but display greater residual cognitive deficits and changes in hippocampal protein expression following exposure. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* travanj 2008.;33(5):1113-26.
174. Hoffman AF, Hwang EK, Lupica CR. Impairment of Synaptic Plasticity by Cannabis,  $\Delta$ 9-THC, and Synthetic Cannabinoids. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 03. svibanj 2021.;11(5):a039743.
175. Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogué S, et al. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PloS One.* 2013.;8(2):e55821.
176. Filbey FM, Aslan S, Calhoun VD, Spence JS, Damaraju E, Caprihan A, et al. Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 25. studeni 2014.;111(47):16913-8.
177. Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R, Wood PK, Lynskey MT, Heath AC, et al. Shared Predisposition in the Association Between Cannabis Use and Subcortical Brain Structure. *JAMA Psychiatry.* listopad 2015.;72(10):994-1001.
178. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry.* ožujak 2016.;73(3):292-7.
179. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 02. listopad 2012.;109(40):E2657-2664.
180. Jackson NJ, Isen JD, Khoddam R, Irons D, Tuvblad C, Iacono WG, et al. Impact of adolescent marijuana use on intelligence: Results from two longitudinal twin studies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 02. veljača 2016.;113(5):E500-508.
181. Warnock J. Insanity from Hasheesh. *J Ment Sci.* siječanj 1903.;49(204):96-110.
182. D'Souza DC, Radhakrishnan R, Sherif M, Cortes-Briones J, Cahill J, Gupta S, et al. Cannabinoids and Psychosis. *Curr Pharm Des.* 2016.;22(42):6380-91.

183. Sewell RA, Schnakenberg A, Elander J, Radhakrishnan R, Williams A, Skosnik PD, i ostali. Acute Effects of THC on Time Perception in Frequent and Infrequent Cannabis Users. *Psychopharmacology (Berl)*. ožujak 2013.;226(2):401–13.
184. Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, i ostali. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. travanj 2020.;7(4):344–53.
185. Foss-Feig JH, Guillory SB, Roach BJ, Velthorst E, Hamilton H, Bachman P, i ostali. Abnormally Large Baseline P300 Amplitude Is Associated With Conversion to Psychosis in Clinical High Risk Individuals With a History of Autism: A Pilot Study. *Front Psychiatry*. 09. veljača 2021.;12:591127.
186. Kolansky H, Moore WT. Effects of marihuana on adolescents and young adults. *JAMA*. 19. travanj 1971.;216(3):486–92.
187. Millman RB, Sbriglio R. Patterns of use and psychopathology in chronic marijuana users. *Psychiatr Clin North Am*. rujan 1986.;9(3):533–45.
188. Tennant FS, Groesbeck CJ. Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry*. srpanj 1972.;27(1):133–6.
189. Rovai L, Maremmani AGI, Pacini M, Pani PP, Rugani F, Lamanna F, i ostali. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. *Riv Psichiatr*. 2013.;48(1):1–9.
190. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev*. ožujak 1986.;38(1):1–20.
191. Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. travanj 2002.;252(2):86–92.
192. Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Curr Addict Rep*. lipanj 2014.;1(2):115–28.
193. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*. studeni 2018.;78(16):1665–703.
194. Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W, Meta-Trial Study Group. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. lipanj 2004.;161(6):975–84.
195. Lee HK, Choi EB, Pak CS. The current status and future perspectives of studies of cannabinoid receptor 1 antagonists as anti-obesity agents. *Curr Top Med Chem*. 2009.;9(6):482–503.
196. Boggs DL, Kelly DL, McMahon RP, Gold JM, Gorelick DA, Linthicum J, i ostali. Rimonabant for Neurocognition in Schizophrenia: A 16-Week Double Blind Randomized Placebo Controlled Trial. *Schizophr Res*. veljača 2012.;134(2–3):207–10.
197. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 17. studeni 2007.;370(9600):1706–13.
198. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol*. veljača 2015.;172(3):737–53.
199. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017.;103:103–31.

200. Englund A, Atakan Z, Kralj A, Tunstall N, Murray R, Morrison P. The effect of five day dosing with THCV on THC-induced cognitive, psychological and physiological effects in healthy male human volunteers: A placebo-controlled, double-blind, crossover pilot trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* veljača 2016.;30(2):140–51.
201. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology.* 01. kolovoz 2020.;172:107704.
202. Borgan F, Kokkinou M, Howes O. The Cannabinoid CB1 Receptor in Schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* lipanj 2021.;6(6):646–59.
203. Cortez IL, Rodrigues da Silva N, Guimarães FS, Gomes FV. Are CB2 Receptors a New Target for Schizophrenia Treatment? *Front Psychiatry.* 2020.;11:587154.
204. Martínez-Pinilla E, Varani K, Reyes-Resina I, Angelats E, Vincenzi F, Ferreiro-Vera C, i ostali. Binding and Signaling Studies Disclose a Potential Allosteric Site for Cannabidiol in Cannabinoid CB2 Receptors. *Front Pharmacol.* 2017.;8:744.
205. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, i ostali. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 20. ožujak 2012.;2(3):e94.
206. Watts JJ, Jacobson MR, Lalang N, Boileau I, Tyndale RF, Kiang M, i ostali. Imaging Brain Fatty Acid Amide Hydrolase in Untreated Patients With Psychosis. *Biol Psychiatry.* 01. studeni 2020.;88(9):727–35.
207. Elmes MW, Kaczocha M, Berger WT, Leung K, Ralph BP, Wang L, i ostali. Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *J Biol Chem.* 03. travanj 2015.;290(14):8711–21.
208. Rodrigues da Silva N, Gomes FV, Sonogo AB, Silva NR da, Guimarães FS. Cannabidiol attenuates behavioral changes in a rodent model of schizophrenia through 5-HT<sub>1A</sub>, but not CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. *Pharmacol Res.* lipanj 2020.;156:104749.
209. Koblan KS, Kent J, Hopkins SC, Krystal JH, Cheng H, Goldman R, i ostali. A Non-D<sub>2</sub>-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *N Engl J Med.* 16. travanj 2020.;382(16):1497–506.
210. Seeman P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D<sub>2</sub>High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl Psychiatry.* 18. listopad 2016.;6(10):e920.
211. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol.* siječanj 2017.;7(1):29–41.
212. Tzavara ET, Li DL, Moutsimilli L, Bisogno T, Di Marzo V, Phebus LA, i ostali. Endocannabinoids activate transient receptor potential vanilloid 1 receptors to reduce hyperdopaminergia-related hyperactivity: therapeutic implications. *Biol Psychiatry.* 15. ožujak 2006.;59(6):508–15.
213. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, i ostali. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* prosinac 2007.;152(7):1092–101.
214. Long JZ, Li W, Booker L, Burston JJ, Kinsey SG, Schlosburg JE, i ostali. Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. *Nat Chem Biol.* siječanj 2009.;5(1):37–44.
215. Muller C, Lynch DL, Hurst DP, Reggio PH. A Closer Look at Anandamide Interaction With TRPV1. *Front Mol Biosci.* 21. srpanj 2020.;7:144.

216. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, i ostali. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 01. ožujak 2018.;175(3):225–31.
217. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 30. travanj 2010.;176(2–3):109–13.
218. Bhattacharyya S, Wilson R, Appiah-Kusi E, O'Neill A, Brammer M, Perez J, i ostali. Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 01. studeni 2018.;75(11):1107–17.
219. Wilson R, Bossong MG, Appiah-Kusi E, Petros N, Brammer M, Perez J, i ostali. Cannabidiol attenuates insular dysfunction during motivational salience processing in subjects at clinical high risk for psychosis. *Transl Psychiatry*. 22. kolovoz 2019.;9(1):203.
220. Davies C, Wilson R, Appiah-Kusi E, Blest-Hopley G, Brammer M, Perez J, i ostali. A single dose of cannabidiol modulates medial temporal and striatal function during fear processing in people at clinical high risk for psychosis. *Transl Psychiatry*. 13. rujan 2020.;10(1):311.
221. Appiah-Kusi E, Petros N, Wilson R, Colizzi M, Bossong MG, Valmaggia L, i ostali. Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. travanj 2020.;237(4):1121–30.
222. Bhattacharyya S, Wilson R, Allen P, Bossong M, Appiah-Kusi E, McGuire P. 17.3 Effect of cannabidiol on symptoms, distress and neurophysiological abnormalities in clinical high-risk for psychosis patients: a placebo-controlled study. *Schizophr Bull*. travanj 2018.;44(Suppl 1):S28.
223. Bossong M, Wilson R, Appiah-Kusi E, Linsen F, Zelaya F, Allen P, i ostali. O12.7. Treatment with cannabidiol reduces resting state perfusion in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull*. travanj 2019.;45(Suppl 2):S200.
224. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, i ostali. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. listopad 2020.;45(11):1799–806.
225. Leweke FM, Hellmich M, Pahlisch F, Kranaster L, Koethe D. Modulation of the endocannabinoid system as a potential new target in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 01. travanj 2014.;153:S47.
226. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, i ostali. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. srpanj 2018.;235(7):1923–32.
227. Köck P, Lang E, Trulley VN, Dechent F, Mercer-Chalmers-Bender K, Frei P, i ostali. Cannabidiol Cigarettes as Adjunctive Treatment for Psychotic Disorders – A Randomized, Open-Label Pilot-Study. *Front Psychiatry [Internet]*. 2021. [citirano 13. rujan 2023.];12. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.736822>
228. O'Neill A, Wilson R, Blest-Hopley G, Annibale L, Colizzi M, Brammer M, i ostali. Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis. *Psychol Med*. ožujak 2021.;51(4):596–606.
229. O'Neill A, Annibale L, Blest-Hopley G, Wilson R, Giampietro V, Bhattacharyya S. Cannabidiol modulation of hippocampal glutamate in early psychosis. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. srpanj 2021.;35(7):814–22.



230. Batalla A, Janssen H, Gangadin SS, Bossong MG. The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most? A Systematic Review. *J Clin Med*. 19. srpanj 2019.;8(7):1058.
231. Hayhurst KP, Drake RJ, Massie JA, Dunn G, Barnes TRE, Jones PB, i ostali. Improved quality of life over one year is associated with improved adherence in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. ožujak 2014.;29(3):191–6.
232. Hickling LM, Kouvaras S, Nterian Z, Perez-Iglesias R. Non-adherence to antipsychotic medication in first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res*. lipanj 2018.;264:151–4.
233. Wade M, Tai S, Awenat Y, Haddock G. A systematic review of service-user reasons for adherence and nonadherence to neuroleptic medication in psychosis. *Clin Psychol Rev*. veljača 2017.;51:75–95.
234. Edgcomb JB, Zima B. Medication Adherence Among Children and Adolescents with Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. listopad 2018.;28(8):508–20.
235. Young SL, Taylor M, Lawrie SM. „First do no harm.“ A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. travanj 2015.;29(4):353–62.
236. Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, i ostali. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. studeni 2004.;19(7):415–22.
237. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res*. 18. veljača 2021.;3(1):5.

## **Životopis**

Rođen sam 17. siječnja 1997. godine u Zaboku. Odrastao sam u srcu Zagorja u gradu Zlataru gdje sam pohađao Osnovnu školu Ante Kovačića i Srednju školu Zlatar, smjer opća gimnazija. Od 5. godine fakulteta sudjelovao sam u vodstvu Studentske sekcije za infektologiju, a akademske godine 2021./2022. nagrađen sam Rektorovom nagradom za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici za sudjelovanje u projektu „Studentski zdravi dani“. U slobodno vrijeme igram nogomet s dečkima, bavim se programiranjem bubnjeva i pokušajima sviranja bas gitare.