# Korištenje kanabinoida u liječenju shizofrenije

**Matijaš, Danijela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:476975

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

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




*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository








**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Danijela Matijaš**

# Korištenje kanabinoida u liječenju shizofrenije

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju KBC Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Martine Rojnić Kuzman i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

| | |
|---|---|
| 5-HT1A | 5-hidroksitriptamin (serotonin) receptor |
| ADG | antipsihotici druge generacije |
| CB1 | kanabinoidni receptor tip 1 |
| CB2 | kanabinoidni receptor tip 2 |
| CBD | kanabidiol |
| CBG | kanabigerol |
| ECS | endokanabinoidni sustav |
| FAAH | fatty acid amide hydrolase |
| GFAP | glial fibrillary acidic protein |
| HHA | os hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda |
| Iba-1 | mikroglija/makrofag specifični protein koji veže kalcij |
| MK-801 | dizocilpin (INN), - nekompetitivni antagonist NMDA receptora |
| NMDAR | glutamat N-metil-D-aspartat receptor |
| NOR | novel object recognition |
| NeuN | neuronal nuclear antigen, - biomarker za neurone |
| PPI | prepulse inhibition |
| PANSS | positive and negative syndrome scale (u shizofreniji) |
| THC | $\Delta^9$-tetrahidrokanabinol |
| THCV | tetrahidrokanabivarin |
| TRPV1 | transient receptor potential cation channel, obitelj V, član 1 |
| TRPV2 | transient receptor potential cation channel, obitelj V, član 2 |

**SADRŽAJ**

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD ..... 1
4. SHIZOFRENIJA ..... 2
4.1. Etiologija ..... 2
4.2. Simptomi i znakovi ..... 2
4.3. MKB-10 klasifikacija ..... 4
4.4. Dijagnoza ..... 5
4.5. Prognoza ..... 5
4.6. Liječenje ..... 6
5. SUSTAV ENDOKANABINOIDA ..... 9
6. ODNOS SHIZOFRENIJE I MARIHUANE ..... 12
7. KANABINOIDI ..... 13
8. METODE
8.1. ISTRAŽIVANJA KANABIDIOLA U LIJEČENJU SHIZOFRENIJE ..... 17
8.1.1. Studije na životinjama ..... 18
8.1.2. Istraživačke studije na ljudima ..... 21
8.1.3. Kliničke studije ..... 23
8.1.4. Sažetak studija o učinku CBD-a u eksperimentalnim modelima ..... 29
9. ZAKLJUČAK ..... 30
10. ZAHVALE ..... 32
11. LITERATURA ..... 33
12. ŽIVOTOPIS ..... 44

## 1. SAŽETAK


**Korištenje kanabinoida u liječenju shizofrenije**

**Danijela Matijaš**

Shizofrenija je dugotrajna psihijatrijska bolest s heterogenom genetskom i neurobiološkom pozadinom te se prezentira kao kombinacija različitih simptoma – pozitivnih (halucinacije i deluzije), negativnih (odsustvo volje i motivacije) te kognitivnih (smetnje pažnje i apstraktnog mišljenja). U mehanizamu nastanka bolesti karakteristična je hiperaktivnost dopaminergičkog sustava u mezolimbičkom putu te disfunkcija glutamatergičkih i gabaergičkih puteva. Trenutačno je glavni način liječenja uporaba antipsihotika koji blokiraju transmisiju preko dopaminskog receptora. Unatoč njihovoj učinkovitosti u liječenju pozitivnih simptoma, negativni i kognitivni simptomi i dalje predstavljaju terapijski izazov. Također su povezani sa nizom značajnih nuspojava što vodi slaboj suradljivosti pacijenata. Prema tome, neophodni su inovativni pristupi i istraživanje novih metoda liječenja.

Dokazi studija na životinjama ukazuju na moguću uporabu specifične komponente marihuane (*Cannabis sativa*) – kanabidiola (CBD), koji nema psihoaktivno djelovanje poput glavne sastavnice tertrahidrokanabinola (THC), a pokazao se kao protektivan čimbenik kod razvoja psihoze. Rezultati istraživanja sa zdravim dobrovoljcima, nekoliko prikaza slučaja bolesnika te istraživanja kliničke populacije ukazuju na relativno dobru podnošljivost kanabidiola u dozama do 1500 mg/dan. S druge strane, antipsihotični učinak je vidljiv tek u jednoj studiji te kliničkom prikazu. Stoga se može zaključiti da zasad nema dovoljno istraživanja koja potkrepljuju uporabu CBD-a u liječenju shizofrenije.



Ključne riječi: shizofrenija, antipsihotici, kanabis, kanabinoidi, kanabidiol

## 2. SUMMARY

**Use of cannabinoids in the treatment of schizophrenia**

**Danijela Matijaš**

Schizophrenia is a long-term psychiatric disorder with a heterogeneous genetic and neurobiological background and is expressed as a combination of different symptoms – positive (hallucinations, delusions), negative (lack of will and motivation) and cognitive symptoms (attention and abstract thinking disturbance). Schizophrenia is associated with hyperdopaminergic activity in the mesolimbic pathway and with disturbances in glutamatergic and GABAergic pathways. Currently, the main treatment for schizophrenia involves the use of antipsychotic medications that block DA receptor transmission. Although they are effective in treatment of positive symptoms, negative and cognitive symptoms still represent therapeutic challenge. Also, these medications produce serious side effects leading to poor compliance. Therefore, innovative approaches and investigation of new methods of treatment are required. Emerging evidence from animal studies points to the involvement of a specific non-psychoactive component of marijuana (*Cannabis sativa* plant) called cannabidiol (CBD), which is suggestet as a protective factor in the development of psychosis. Results of studies on healthy volunteers, several patient case reports and clinical studies indicate that cannabidiol is relatively well toletared in doses up to 1500 mg/day. On the other side, antipsychotic effect is shown only in one study and clinical report. Therefore, we can conclude that there is no enough studies that could support the use of CBD in the treatment of schizophrenia.

Key words: schizophrenia, antipsychotics, cannabis, cannabinoids, cannabidiol

## 3. UVOD

Shizofrenija je dugotrajna psihička bolest obilježena periodima akutne psihoze i remisije. Psihoze se očituju halucinacijama, iluzijama i deluzijama – takozvanim pozitivnim simptomima koji su obilježeni pretjeranim ili promijenjenim normalnim funkcijama. Obilježje bolesti su i negativni simptomi koji označuju smanjenje ili gubitak normalnih funkcija (osjećajna otupjelost, gubitak volje i motivacije) te kognitivni simptomi (smanjeno apstraktno mišljenje). Uz dugotrajan tijek dolazi do značajnog pada funkcionalnosti oboljelog (1).

Simptomi obično započinju u adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi. Prije nego što se postavi dijagnoza, jedan ili više simptoma mora trajati više od 6 mjeseci prema kriterijima Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje, peto izdanje (DSM-5) (2) odnosno više od mjesec dana prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10.revizija (MKB-10) (3). Diljem svijeta, prevalencija shizofrenije iznosi oko 1%. Najveća incidencija je u muškaraca u dobi od 18 god., a u žena u dobi od 25 godina (4).

Dostupno farmakološko liječenje antipsihoticima koji blokiraju dopaminergički sustav, učinkovito je za pozitivne simptome kao što su deluzije i halucinacije, no puno manje za onesposobljavajuća kognitivna i motivacijska oštećenja koja nastaju uslijed bolesti, a također su poznate i brojne nuspojave ovih lijekova (debljanje, dijabetes tipa 2, sedacija) (5). Upravo u potrebi za smanjenjem spomenutih nuspojava trenutačnih antipsihotika, a i zbog njihove slabe učinkovitosti na pojedine simptome, istražuje se moguća alternativna terapija shizofrenije.

# 4. SHIZOFRENIJA

## 4.1. Etiologija

Premda je specifičan uzrok bolesti nepoznat, shizofrenija ima biološku osnovu, dokazanu na temelju promjena građe mozga, poput proširenja moždanih komora i smanjenja hipokampusa, a također su uočene i promjene neurotransmitora, osobito promijenjene aktivnosti dopamina i glutamata (6). Neki stručnjaci ukazuju na to da se shizofrenija javlja u osoba s neurorazvojnim podložnostima te da početak, remisije i recidivi simptoma predstavljaju rezultat međudjelovanja između tih, trajnih slabosti i stresora iz okoliša. Neurorazvojna podložnost shizofreniji može nastati uslijed genske sklonosti; intrauterinih, porodnih ili postnatalnih komplikacija; virusnih infekcija središnjeg živčanog sustava (7, 8, 9). Rizik razvoja bolesti osoba koje imaju rođaka u 1. koljenu sa shizofrenijom je oko 10% veći u odnosu na opću populaciju, dok je kod jednojajčanih blizanaca taj rizik oko 50% ukoliko je jedan od njih oboljeli (10). Stresori iz okoliša mogu potaknuti pojavu ili recidiv simptoma u podložnih osoba. Oni mogu biti biokemijski (npr. droga, osobito marihuana) ili društveni (npr. nezaposlenost ili siromaštvo, odlazak na školovanje, prekid emocionalne veze) (11).

## 4.2. Simptomi i znakovi

Shizofrenija je kronična bolest koja može napredovati kroz nekoliko faza. Bolesnici često pokazuju psihotične simptome prosječno 12 do 24 mj. prije nego što se jave liječniku (12). U prodromalnoj fazi mogu izbiti subklinički simptomi, uključujući povlačenje ili izolaciju, razdražljivost, sumnjičavost, neobične misli, poremećaj percepcije i dezorganizaciju. Početak jasne shizofrenije (iluzija i halucinacija) može

biti iznenadan ili polagan i podmukao. U srednjoj fazi, razdoblja sa simptomima mogu biti povremena (s jasnim egzacerbacijama i remisijama) ili trajna; funkcionalni ispadi se pogoršavaju. U kasnoj fazi bolesti, slika bolesti se može ustaliti, a nesposobnost se može zadržati ili čak smanjiti (13).

Općenito se simptomi svrstavaju u pozitivne, negativne i kognitivne. Pozitivni simptomi su obilježeni pretjeranim ili promijenjenim normalnim funkcijama (deluzije, halucinacije, iluzije); negativni simptomi smanjenjem ili gubitkom normalnih funkcija (osjećajna otupjelost, osiromašen govor, anhedonija). Kognitivni simptomi su ispadi u obradi podataka i rješavanju zadataka (poremećaj pažnje, radnog pamćenja, apstraktnog mišljenja). Osoba može imati simptome jedne ili svih vrsta (14).

Kognitivna oštećenja, uglavnom pažnje, radne memorije i nekih aspekata izvršne funkcije su većinom povezana s dugoročnom nesposobnošću koja je tipično posljedica same bolesti, a trenutačno dostupna terapija shizofrenije ima ograničenu učinkovitost na te simptome (15).

**4.3. TABLICA 1** Klasifikacija shizofrenije prema MKB-10

| | | |
|---|---|---|
| **F20.0** | Paranoidna shizofrenija | deluzije ili slušne halucinacije, uz očuvanje spoznaje i osjećaja |
| **F20.1** | Hebefrena shizofrenija | dezorganizirani tip shizofrenije – bizarno ponašanje, nepovezan govor i osjećajna tupost; počinje u vrijeme puberteta ili rane adolescencije |
| **F20.2** | Katatona shizofrenija | prevladavaju tjelesni simptomi, uključujući nepomičnost ili pretjeranu motoričku aktivnost i zauzimanje neobičnih položaja tijela |
| **F20.3** | Nediferencirana | simptomi su miješani |
| **F20.4** | Postshizofrena depresija | depresivna epizoda koja može biti produljena, a predstavlja produžetak bolesti kada su shizofreni simptomi već oslabili ili nestali |
| **F20.5** | Rezidualna shizofrenija | jasna anamneza shizofrenije s izraženijim simptomima nakon kojih slijede dugotrajnija razdoblja s blagim negativnim simptomima |
| **F20.6** | Obična shizofrenija | postupan početak i progresivan razvoj, manifestira se neobičnim ponašanjem, nemogućnosti ispunjenja zahtjeva okoline i smanjenjem cjelokupne aktivnosti |
| **F20.8** | Druga shizofrenija | shizofrena simptomatika ne odgovara ni jednom podtipu bolesti |
| **F20.9** | Shizofrenija, nespecifična | |

### 4.4. Dijagnoza

Ne postoji konačna pretraga na shizofreniju. Dijagnoza se zasniva na opsežnom uzimanju anamneze, simptomima i znakovima. Često su važni podaci iz drugih izvora, poput obitelji, prijatelja, nastavnika. Prema DSM-5, za postavljanje dijagnoze su potrebna 2 ili više karakterističnih simptoma (deluzija, halucinacija, dezorganiziranog govora, dezorganiziranog ponašanja, negativnih simptoma) tijekom akutnog dijela 1-mjesečnog razdoblja. Tijekom 6 mjeseci u koje je uključen 1 mjesec aktivnih simptoma, trebaju biti očiti prodromalni ili blagi znakovi bolesti uz društvene i profesionalne poremećaje i poremećenu skrb o samome sebi.

Pomoću anamneze i pregleda, koji obuhvaća laboratorijske i neuroradiološke pretrage mora se isključiti psihoza uslijed drugih bolesti. Premda neki bolesnici sa shizofrenijom na slikovnim pretragama pokazuju strukturne abnormalnosti mozga, one nisu dovoljno specifične da bi imale dijagnostičku vrijednost (16).

### 4.5. Prognoza

Prvih 5 godina od pojave simptoma, funkcioniranje se može pogoršati kao i društvena i radna umijeća, uz progresivno zanemarivanje skrbi o samome sebi. Nakon toga, razina nesposobnosti ima sklonost stagnaciji (17). Neki dokazi ukazuju da se izraženost bolesti kasnije tijekom života može smanjiti, osobito u žena (18). Prognoza ovisi o tipu bolesti. Bolesnici s paranoidnom shizofrenijom obično pokazuju manju razinu onesposobljenosti i bolje odgovaraju na dostupna liječenja. Bolesnici s deficitarnim tipom su tipično jače onesposobljeni, imaju lošiju prognozu i otporniji su na liječenje. U prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze, prognoza je blisko

povezana s pridržavanjem uzimanja propisanih psihoaktivnih lijekova. Sveukupno, $^1/_3$ bolesnika pokazuje znakovito i trajno poboljšanje; u $^1/_3$ dolazi do izvjesnog poboljšanja, no imaju povremene recidive i zaostalu nesposobnost; a $^1/_3$ pokazuje tešku i trajnu onesposobljenost (19). Samo oko 15% svih bolesnika se u potpunosti oporavi do razine funkcioniranja od prije bolesti. Čimbenici povezani s dobrom prognozom obuhvaćaju dobro funkcioniranje prije bolesti, kasni i/ili nagli početak bolesti, minimalno spoznajno oštećenje, malo negativnih simptoma te paranoidni ili nedeficitarni tip bolesti. Čimbenici povezani s lošom prognozom obuhvaćaju početak bolesti u ranoj životnoj dobi, loše funkcioniranje prije bolesti, shizofreniju u obiteljskoj anamnezi te dezorganizirani ili deficitarni podtip s mnoštvom negativnih simptoma. Ishodi su lošiji u muškaraca nego u žena; žene bolje odgovaraju na liječenje antipsihoticima (20).

### 4.6. Liječenje

Vrijeme od početka psihotičnih simptoma i prvog liječenja korelira s brzinom i kvalitetom početnog odgovora na liječenje. Opći ciljevi liječenja su smanjenje izraženosti psihotičnih simptoma, sprječavanje recidiva simptomatskih napadaja i s njima povezanog pogoršanja funkcioniranja, funkcionalni oporavak te ponovna integracija u društvo. Glavne sastavnice liječenja su antipsihotici te rehabilitacija putem psihoterapije, socioterapije i radne terapije. Temelj liječenja shizofrenije su antipsihotici (21). Specifični se lijek odabire ponajprije na osnovi osobina nepoželjnih učinaka, načinu primjene i bolesnikovom prethodnom odgovoru na lijek. Postoji više podjela antipsihotika. U standardnoj literaturi najčešće je zastupljena podjela na

klasične antipsihotike (antipsihotici 1. generacije) te atipične (antipsihotici 2. i 3. generacije) (5).

**Tipični antipsihotici** su klorpromazin, haloperidol, flufenazin, perfenazin. Ovi lijekovi djeluju ponajprije blokirajući dopamin-2-receptor. Tipični antipsihotici izazivaju nekoliko neželjenih učinaka, poput sedacije, spoznajne otupjelosti, akatizije, distonije i ekstrapiramidnih simptoma. Maligni neuroleptički sindrom, rijedak, no potencijalno smrtonosni nepoželjni učinak, je obilježen ukočenošću, vrućicom, nestabilnošću autonomnog sustava i povišenjem kreatinin fosfokinaze (21).

**Antipsihotici druge i treće generacije** su klozapin, risperidon, olanzapin, ziprasidon, sertindol, sulpirid, kvetiapin, amisulprid, paliperidon, aripiprazol. Ovi lijekovi djeluju blokiranjem i dopaminskih i serotoninskih receptora, dok je aripiprazol parcijalni agonist D2 receptora. Ublažavaju pozitivne simptome, a mogu umanjiti i negativne simptome u većoj mjeri od konvencionalnih antipsihotika. Manja je vjerojatnost da će uzrokovati ekstrapiramidne (motoričke) nepoželjne učinke. Neki od antipsihotika druge generacije (ADG) izazivaju malo povišenje prolaktina ili ga ne izazivaju uopće (5). Klozapin se smatra jedinim ADG za koji je dokazano da je učinkovit u i do 50% bolesnika otpornih na konvencionalne antipsihotike te se obično primjenjuje u bolesnika s rezistentnim simptomima. Klozapin smanjuje negativne simptome, izaziva malo ili ništa motoričkih nepoželjnih učinaka, ali izaziva druge neželjene učinke, uključujući sedaciju, hipotenziju, tahikardiju, debljanje, dijabetes tipa 2 i pojačanu salivaciju. Najteži nepoželjni učinak je agranulocitoza, koja se razvija u oko 1% bolesnika (22).

Međutim ADG imaju prednost pred konvencionalnim antipsihoticima u liječenju akutne epizode i za sprječavanje recidiva. Za utvrđivanje učinkovitosti obično je

potreban rok od 4 do 8 tj. Nakon što se akutni simptomi ustale, započinje se s liječenjem održavanja, kod kojeg se primjenjuje najniža doza koja sprječava simptome (5).

Iako je trenutačno dostupna farmakoterapija shizofrenije dobre učinkovitosti, povezana je sa ozbiljnim i učestalim nuspojavama koje značajno utječu na početnu suradnju pacijenata kao i na redovito uzimanje lijekova u dugotrajnom liječenju. U značajnom postotku pacijenata, shizofrenija je povezana s jatrogenim neurološkim i metaboličkim abnormalnostima (pretilost, dislipidemija, poremećaj tolerancije glukoze, diabetes mellitus tip 2).

Približno jedna trećina pacijenata s dijagnosticiranom shizofrenijom ne postigne adekvatnu kontrolu simptoma terapijom standardnim antipsihoticima gledajući dugoročni tijek bolesti (23). Također i potpuno razumijevanje patofiziologije shizofrenije te koncizne dijagnostičke metode još uvijek nedostaju (24). Prema tome, inovativni pristupi i istraživanje novih metoda liječenja su neophodni, a znanstveni napor je usmjeren k razvitku novih spojeva koji bi imali farmakološko djelovanje izvan dopaminergičkog sustava.

Rehabilitacija se postiže primjenom psihoterapije, socioterapije i radne terapije. Cilj je razvijanje suradljivog odnosa između bolesnika, obitelji i liječnika, tako da bolesnik može naučiti kako da razumije svoju bolest i kako da joj pristupa, uzima lijekove prema uputama i učinkovitije podnosi stres. Postoji niz programa koji uspješno integriraju farmakoterapiju i psihosocijalne metode. Iako ne postoji jedna određena metoda koja se može opisati kao najučinkovitija, dokazano je da primjena psihoterapije, kognitivno-biheviоralne grupe i individualno, primjena obiteljske terapije, treninga socijalne vještine, metakognitivnog treninga i drugih metoda

povećava vjerojatnost postizanja funkcionalnog oporavka kod prvih psihotičnih epizoda i kod shizofrenije (25, 26, 27).

Najučinkovitija psihoterapija je ona koja započinje usmjeravajući se na bolesnikove osnovne društvene potrebe, omogućuje potporu i poduku glede prirode bolesti, promiče prilagodbene aktivnosti i zasnovana je na suosjećanju i razumnom dinamičnom razumijevanju shizofrenije (28).

## 5. SUSTAV ENDOKANABINOIDA

Endokanabinoidni sustav (ECS) predstavlja jedan od najbitnijih neurotransmitorskih sustava u mozgu te time igra važnu ulogu u održavanju normalnoga mentalnog zdravlja uglavnom održavanjem homeostaze u neurotransmisiji. Ima ulogu u nekoliko fizioloških procesa kao što su pamćenje, apetit (29) i odgovor na stres (30). ECS također modulira emocije, sustav nagrađivanja u mozgu, regulaciju spavanja i HHA os. Pretjerana aktivnost ECS-a pridonosi akumulaciji visceralne masti, rezistenciji na inzulin i poremećenom utrošku energije (23). Elementi endokanabinoidnog sustava uključuju kanabinoidne receptore, endogene lipidne ligande (endokanabinoide) te mehanizme njihove biosinteze i metabolizma (31). Dva su poznata tipa kanabinoidnih receptora, CB1 (zastupljen u bazalnim ganglijima, limbičkom sustavu, malom mozgu, reproduktivnom sustavu) (32) i CB2 (u imunološkom sustavu) (33).

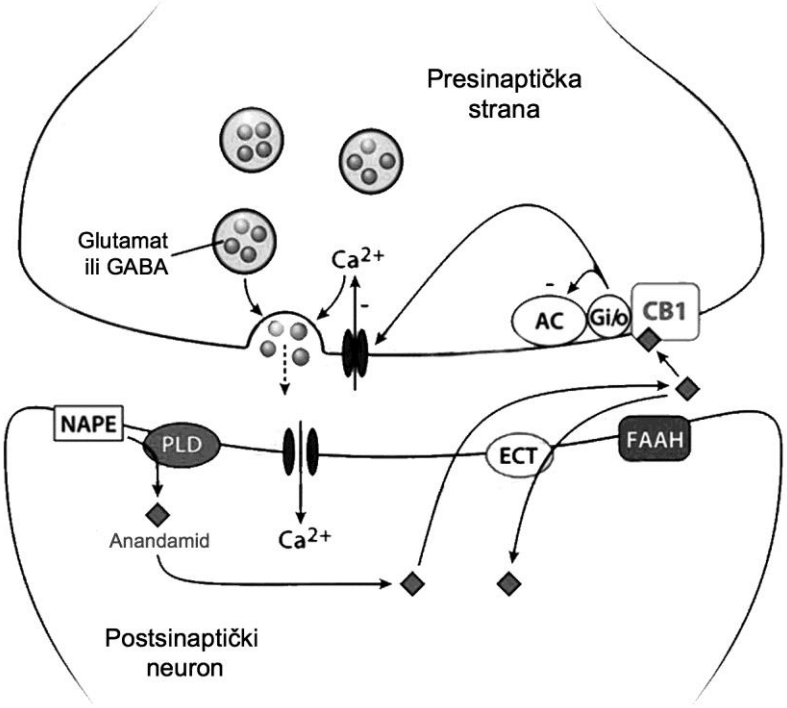
Endokanabinoidi su lipofilne molekule koje postoje kao integralne sastavnice stanične membrane, nisu uskladišteni u stanici već se sintetiziraju na zahtjev odgovarajući na depolarizacijom inducirani porast razine unutarstaničnog kalcija ili na aktivaciju različitih metabotropnih receptora (34, 35, 36).

Njihova osobitost, u usporedbi s drugim neurotransmitorima (npr. monoaminima) je retrogradno signaliziranje među neuronima (37).

Prvi endogeni kanabinoid, arahidonoiletanolamin (AEA), zvan i anandamid identificiran je 1992. (38). Veže se na CB1 i u manjem opsegu na CB2 kao parcijalni agonist (39). Zatim je otkriven i drugi endokanabinoid, 2-arahidonoilglicerol (2-AG) (40) koji je puni agonist na CB1 i CB2, a njegove bazalne razine u mozgu su otprilike 2 reda veličine više nego razine anandamida (41, 42).

Važnost endokanabinoidnog sustava proizlazi iz toga što modulacijom njegove aktivnosti možemo postići terapijske učinke u raznim bolestima i patološkim stanjima kao što su anksiozni poremećaj, poremećaji raspoloženja, motorički poremećaji u Parkinsonovoj i Huntingtonovoj bolesti, neuropatska bol, metabolički sindrom te mnogi drugi (37).

Opisane su povišene razine anandamida kod pacijenata oboljelih od shizofrenije, i to u cerebrospinalnoj tekućini (43) i u plazmi (44), podržavajući time uključenost sustava endokanabinoida u shizofreniji. Pored toga, studije su pokazale da razine anandamida obrnuto koreliraju sa psihotičnim simptomima (45) te da su niske razine ovog endokanabinoida rizični faktor za psihozu. Ove studije ukazuju da povećane razine anandamida u shizofreniji mogu imati protektivnu ulogu u suprotstavljanju i neutraliziranju abnormalnosti u neurostransmisiji tokom akutnih simptoma.




**Slika 1** Shematski prikaz endokanabinoidnog signaliziranja, ilustrirano u ovom slučaju za anandamid. U središnjem živčanom sustavu imaju endokanabinoidi ulogu neurotransmitora, gdje otpušteni iz postsinaptičkog neurona putuju na presinaptičku stranu i tu aktiviraju CB1 receptore. Prema tome, oni posreduju retrogradni signal. Konačni učinak je smanjenje u otpuštanju neurotransmitora kao što su glutamat i GABA.

## 6. ODNOS SHIZOFRENIJE I MARIHUANE

Medicinska svojstva kanabisa poznata su stoljećima; prva dokumentirana uporaba datira iz 2800. pr. Kr. kada su bila opisana njegova halucinogena i analgetička svojstva. U prvoj polovici 20. stoljeća, nekoliko farmaceutskih kompanija je istaknulo korištenje kanabisa u indikacijama kao što su astma i bol, ali nakon toga je njegova upotreba naglo pala, uglavnom zbog nepredvidivih učinaka, ali također i zbog socio-političkih problema (46). No, s druge strane niz istraživanja ukazuje na povezanost između kanabisa i shizofrenije (47, 48, 49). Poznato je da su učestala uporaba kanabisa i psihotični poremećaji kao što je shizofrenija međusobno povezani u općoj populaciji (50, 51) i da su teški korisnici marihuane izrazito zastupljeni među novim slučajevima shizofrenije (52). Međutim, razlozi te povezanosti nisu jednostavno objašnjivi. Također, pacijenti sa poremećajima iz spektra shizofrenije koji koriste kanabis imaju raniji početak bolesti nego pacijenti koji ne koriste kanabis (53, 54).

Dugotrajna teška uporaba kanabisa (bez prisutne shizofrenije) može voditi smanjenju volumena hipokampusa i amigdale te redukciji bijele tvari malog mozga. Također je uočen i smanjeni volumen talamusa (55, 56). Ova otkrića su analogna onima pronađenima u shizofreniji. Međutim, navedene abnormalnosti mozga ipak nisu specifične. Dodatno, korištenje marihuane može provocirati psihotične epizode u shizofrenih pacijenata, što se sve pripisuje učinku THC-a (47, 48, 49). Nasuprot tome, prisutnost drugog fitokanabinoida CBD-a u sojevima Cannabisa se pokazala kao protektivna u pojavi psihotičnih reakcija i kognitivnog pogoršanja (57). U ovom kontekstu Di Forti i sur. (58) ustanovljuju da je uporaba Cannabisa koji sadrži visoke koncentracije THC-a i niske CBD-a povezana sa većim rizikom od prve psihotične epizode.

## 7. KANABINOIDI

Kanabinoidi su skupina različitih kemijskih spojeva koji djeluju na kanabinoidne receptore na stanicama koje potiskuju otpuštanje neurotransmitora u mozgu. Ligandi za te receptore uključuju endokanabinoide (sintetizirane prirodno u ljudi i životinja) (37), fitokanabinoide (porijeklom iz kanabisa i nekih drugih biljaka) i sintetske kanabinoide. Dva su poznata tipa kanabinoidnih receptora, CB1 (zastupljen u bazalnim ganglijima, limbičkom sustavu, malom mozgu, reproduktivnom sustavu) (32) i CB2 (u imunološkom sustavu) (33).

Postoji najmanje 113 različitih fitokanabinoida izoliranih iz biljke Cannabis sativa (59). Najviše istraživani su THC, CBD i CBN.

**THC** je primarni psihoaktivni spoj kanabisa, a to djelovanje ostvaruje primarno preko aktivacije (parcijalni agonizam) CB1 receptora, što rezultira u sniženju koncentracije drugog glasnika cAMP-a preko inhibicije adenilat ciklaze (60). THC djeluje na receptore puno manje selektivno u usporedbi s endokanabinoidima, pošto ima relativno nisku efikasnost i afinitet za kanabinoidni receptor (61). Lipofilna je molekula te se stoga može nespecifično vezati na razne entitete u mozgu i tijelu, kao primjerice na masno tkivo (62).

THC se u tijelu metabolizira uglavnom u 11-OH-THC. Ovaj metabolit je još uvijek psihoaktivan i dalje se oksidira u 11-nor-9-karboksi-THC (THC-COOH). U ljudi i životinja, može se identificirati više od 100 metabolita, ali navedena dva su dominantni. Metabolizam se odvija pretežno u jetri preko sustava enzima citokrom P450 – CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (63). Više od 55% THC-a se izlučuje preko fecesa i oko 20% preko urina (64). FDA procjenjuje da je letalna doza u ljudi

intavenski primjenjenog dronabinola (čisti izomer THC-a, (–)-trans-Δ9-tetrahidrokanabinol, glavni izomer u kanabisu) 30mg/kg (65).

Bioraspoloživost je 10–35% (inhalacija) i 6–20% (oralno) (66). Farmakokinetika THC-a varira ovisno o putu unosa u tijelo. Nakon inhalacije, dolazi do maksimalne koncentracije u plazmi unutar minuta, psihotropni učinci se počinju očitovati unutar sekundi do par minuta, postižu maksimum nakon 15-30 minuta i nestaju kroz 2-3 sata. Nakon oralnog unosa, psihotropni učinci nastupaju s odgodom od 30-90 min, postižu maksimum nakon 2-3 h i traju oko 4-12 h (66).

**CBD** čini do 40% ekstrakta biljke. Izoliran je 1940. godine, a njegova struktura je objašnjena 1963. (67) što je izazvalo prvi val znanstvenih interesa za ovaj spoj. Kanabidiol ima jako nizak afinitet za CB1 i CB2 receptore, no djeluje kao indirektni antagonist njihovih agonista (68). Nedavno je pronađeno da je CBD antagonist pretpostavljenog novog kanabinoidnog receptora GPR55, koji je izražen u nukleusu kaudatusu i putamenu (69). CBD također djeluje kao parcijalni agonist 5-HT1A receptora (70) što može biti uključeno u njegove antidepresivne (71), anksiolitičke (72) te neuroprotektivne učinke (73). Ostali farmakološki učinci posredovani su preko agonizma PPAR-γ receptora te otpuštanja unutarstaničnog kalcija (74). Iako kanabidiol ne aktivira kanabinoidne receptore, on umjereno inhibira razgradnju endokanabinoida anandamida (koji je uključen u regulaciju boli, raspoloženja i kognicije) kataliziranu enzimom FAAH (fatty acid amide hydrolase) (74). Studije su pokazale da CBD povećava ekspresiju c-Fos (indirektni marker neuronske aktivnosti) u mnogim područjima mozga uključujući medijalni prefrontalni korteks i cingularni girus (75) sugerirajući povećanu aktivnost u tim regijama.

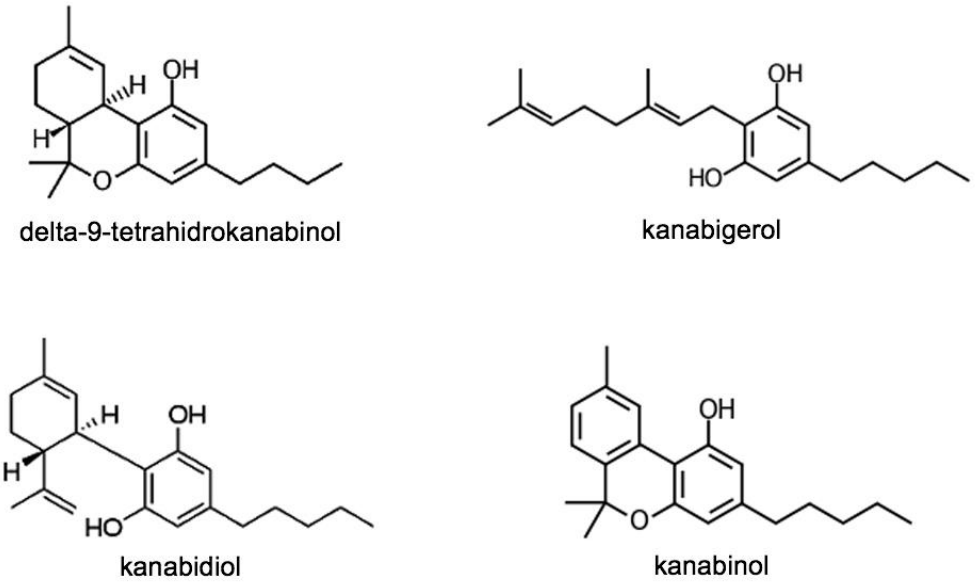
U konačnici, studije pokazuju kako posjeduje sljedeća medicinska svojstva: antiemetik, antikonvulziv, anksiolitik, antidepresiv, antipsihotik te ima protuupalno, protutumorsko i antikancerogeno djelovanje (76).

Prosječna bioraspoloživost je 13-19% (oralno) (77), odnosno 11-45% (inhalacija) (78), a poluživot je 9 h (77). Studije su pokazale razine CBD-a od 37-61 ng/ml 1 sat nakon intravenske primjene 20 mg CBD-a te 3.0-17.8 ng/ml 1 sat nakon pušenja cigarete koja se sastojala od 19.2 mg CBD-a (79). Što se pak tiče oralne primjene, pokazane su koncentracije CBD-a od 0.30-2.57 ng/ml 1 sat nakon oralnog unosa 5.4 mg CBD-a (80). CBD je ostao mjerljiv 3-4 sata nakon primjene. Metabolizam CBD-a sličan je onomu THC-a, sa primarnom oksidacijom C(9) u alkohol i karboksilnu kiselinu, kao i oksidacijom postraničnog lanca (81). Kao i THC, CBD je podvrgut značajnom učinku prvog prolaska, no za razliku od njega veliki udio doze se izlučuje nepromijenjen fecesom (82).

Opsežni in vivo i in vitro izvještaji primjene CBD-a u širokom rasponu koncentracija nisu otkrili značajne nuspojave ni toksične učinke, te dodatno, akutna primjena ovog kanabinoida različitim putevima unosa, nije inducirala nikakav značajni toksični učinak u ljudi (83). Sa srednjom letalnom dozom (LD50) od 212 mg/kg u rezus majmuna, CBD ima nisku toksičnost (84). Bergamaschi i sur. (83) su demonstrirali da je CBD dobro podnošljiv u dozama i do 1500 mg/dan. Neke studije su istraživale mutagene ili teratogene učinke i ne opisuju takve događaje (85, 86).

Kanabinol **(CBN)** je blago psihoaktivan, nalazi se samo u tragovima u kanabisu, uglavnom je prisutan kao metabolit THC-a (87). Ima veći afinitet za CB2 receptor, no puno niži u usporedbi s THC-om (88).

Kanabigerol (**CBG**) pokazuje promoviranje apoptoze u tumorskim stanicama. Veže se na CB2, a antagonist je CB1 (89). Tetrahidrokanabivarin (**THCV**) anatagonist je THC-a (90).




**Slika 2** Strukturne formule najznačajnijih fitokanabinoida.

## 8. METODE

U ovom preglednom radu pregledani su članci na engleskom jeziku koristeći baze Pubmed i EMBASE, pod ključnim riječima cannabidiol; schizophrenia; psychosis; treatment; cannabis; antipsychotics. Studije su bile odabrane ako su opisivale eksperimente na modelima psihoze, sa psihotičnim simptomima ili psihotičnim poremećajima kao mjerama ishoda te ako su uključivale uporabu kanabidiola (CBD) kao intervenciju. Svaki naslov je evaluiran čitanjem sažetka i određivanjem relevantnosti. Dodatne studije su pronađene pregledom popisa literature prethodnih studija.

### 8.1. ISTRAŽIVANJA KANABIDIOLA U LIJEČENJU SHIZOFRENIJE

Novi farmakološki mehanizam u liječenju shizofrenije je endokanabinoidni sustav za koji se posljednjih godina pokazuje veliki interes. Njegova modulacija nepsihotropnim spojem, kanabinoidom dobivenim iz biljke Cannabis sativa, kanabidiolom (CBD), koji ima antipsihotična svojstva, istražuje se u liječenju shizofrenije (91).

Dosad su odabrana dva glavna pristupa modulaciji endokanabinoidnog funkcioniranja koji bi se koristili u liječenju shizofrenije. Prvo, selektivna blokada ili inverzni agonizam tipa 1 kanabinoidnog receptora su testirani na učinkovitost u poboljšanju simptoma akutne psihoze i kognitivnih funkcija u shizofreniji. To nije bilo djelotvorno ni u jednom slučaju. Drugo, modulacija razina endokanabinoida uporabom kanabidiola i selektivnih inhibitora FAAH (hidrolaza masno kiselinskih amida) je bila predložena te se istražuju antipsihotični učinci CBD-a u ljudi (92).

Pošto vjerojatni mehanizam djelovanja CBD-a zaobilazi antagonizam dopaminskog

D2 receptora, vjerojatno djeluje sinergistički sa postojećim standardnim antipsihoticima (92).

CBD ulazi u interakcije i s mnogim drugim signalnim putovima izvan endokanabinoidnog sustava. Neki od tih drugih mehanizama koji bi dodatno mogli pojasniti antipsihotične učinke CBD-a su olakšavanje neurotransmisije posredovane s 5-HT1A receptorom, učinak kojeg dijeli i atipični antipsihotik aripiprazol, koji djeluje kao parcijalni agonist tih receptora (93) te djelovanje putem α3 i α1 glicin receptora, TRPA1, TRPV1, TRPV2, protuupalno i neuroprotektivno djelovanje (93).

### 8.1.1. Studije na životinjama

Prve studije na životinjama koje su istraživale učinak kanabidiola na translacijskim fenotipovima psihoze fokusirale su se na različiti utjecaj THC-a i CBD-a na niz ponašajnih fenotipova. Mechoulam i suradnici (1970.) su izvijestili kako CBD nije inducirao promjene ponašanja koje su bile povezane uz izloženost THC-u u rezus majmuna (94). Taj zaključak je kasnije potvrđen na modelu štakora (95).

Dopaminergički sustav

Pošto se za dopaminergički sustav smatra da ima glavnu ulogu u nastanku psihoza (96, 97), nekoliko životinjskih modela za psihozu temeljenih na dopaminergičkom sustavu je predloženo za istraživanje psihopatologije psihoze. Primjeri takvih modela su hiperaktivnost lokomotornog sustava inducirani apomorfinom u štakora te D-amfetaminom izazvano stereotipno ponašanje u miševa.

Glutamatergički sustav

Hipofunkcija NMDA receptora mogla bi biti uključena u nastanak pozitivnih, ali i negativnih simptoma te kognitivnih deficita zabilježenih u pacijenata oboljelih od shizofrenije (98). Rastući broj podataka povezuje patogenezu shizofrenije sa neuroinflamatornim stanjima i glijalnim stanicama (mikroglija i astrociti) (99). Promjene ponašanja inducirane ponavljanom primjenom anatgonista *glutamat N-metil-D-aspartat receptora* (NMDAR) su široko upotrebljavane kao životinjski model za istraživanje neurobiologije shizofrenije i učinaka induciranih spojevima s antipsihotičnim svojstvima (100).

Evaluirano je hoće li ponavljana terapija CBD-om (30 i 60 mg/kg) umanjiti molekularne modifikacije, promjene u ponašanju i u glija stanicama inducirane kroničnom primjenom MK-801, antagonista NMDA receptora, tokom 28 dana. Promjene u ponašanju su evaluirane promatranjem socijalne interakcije i NOR (novel object recognition) testovima. Životinje su također podvrgute prepulse inhibition testu (PPI test) (neurološki fenomen u kojem slabiji prestimulus inhibira reakciju organizma na nadolazeći jaki stimulus, a deficiti te inhibicije se manifestiraju u nemogućnosti filtriranja nepotrebnih informacija i povezani su s abnormalnostima u senzomotornoj regulaciji te su zapaženi u pacijenata oboljelih od shizofrenije) (101). Ovi testovi su naširoko upotrebljavani za promatranje promjena vezanih uz negativne simptome i kognitivne deficite shizofrenije.

Nakon primjene CBD-a, imunohistokemijski su evaluirane molekularne promjene u mozgovima miševa – promjene u ekspresiji NeuN (neuronski marker), Iba-1 (marker mikroglije) i GFAP (marker astrocita) u medijalnom prefrontalnom korteksu, dorzalnom strijatumu, jezgri i kori nucleus accumbens i dorzalnom hipokampusu.

Učinci CBD-a uspoređeni su s onima induciranima klozapinom, atipičnim antipsihotikom. Kronična primjena CBD-a umanjila je PPI pogoršanje. U jednom eksperimentalnom projektu, koristeći predtretman TRPV1 blokatorom kapsazepinom, studija je pokazala da je pozitivan učinak CBD-a na PPI vjerojatno posredovan preko vaniloid tip 1 receptora (TRPV1), olakšavanjem presinaptičkog otpuštanja glutamata (102, 103).

Već je otprije poznato da CBD ima sposobnost vezanja na TRPV1 (104) i da endokanabinoidi također aktiviraju TRPV. Nekoliko nedavnih studija sugerira da postoji intenzivno uzajamno djelovanje između vaniloidnog i endokanabinoidnog sustava u nekoliko funkcija ponašanja, primjerice kontrola anksioznog ponašanja interakcijom u prelimbičkom medijalnom prefrontalnom korteksu (105, 106).

Također, sve promjene u ekspresiji glijalnih markera, molekularne promjene i promjene ponašanja inducirane primjenom MK-801 su bile umanjene primjenom CBD-a, koji sam nije inducirao nikakav drugi učinak.

Pokazalo se da THC i CBD imaju jako različite učinke na nekoliko modela psihoze na miševima. Dokazano je da CBD također ima sposobnost reverzibilnog djelovanja na fenotipove psihoze. CBD je poništio THC-om induciranu redukciju socijalne interakcije (107).

U istraživanjima mogućeg antipsihotičnog učinka CBD-a, uspoređen je sa haloperidolom, tipičnim antipsihotikom, u životinjskim modelima generalno korištenima za istraživanje antipsihotičnih svojstava novih spojeva (108). I CBD (15-60mg/kg) i haloperidol (0.25-0.5mg/kg) su imali o dozi ovisan učinak redukcije pojavljivanja stereotipnih ponašanja induciranih apomorfinom (agonist dopaminskih receptora) kao ponavljajuće njuškanje i griženje. Haloperidol je imao pozitivan učinak

u testu katalepsije, koji nije bio prisutan sa CBD-om, unatoč visokim dozama (480mg/kg). Indukcija katalepsije u glodavaca uporabom antipsihotika je povezana s tendencijom tih lijekova da izazivaju ekstrapiramide simptome. U tim testovima CBD je pokazao slični profil učinka kao i klozapin, standardni atipični antipsihotik, koji ima nisku tendenciju izazivanja takvih simptoma.

U drugom eksperimentu su istraživani učinci CBD-a na amfetaminom i ketaminom induciranu hiperaktivnost u miševa. Učinci CBD-a su uspoređeni s haloperidolom i klozapinom. CBD (15-60mg/kg) je inhibirao amfetaminom i ketaminom induciranu hiperaktivnost u miševa učinkom ovisnim o dozi te nije inducirao katalepsiju, što učvršćuje saznanje kako CBD posjeduje profil sličan atipičnim antipsihoticima (109).

### 8.1.2. Istraživačke studije na ljudima

Jedna od prvih studija koja je usporedila psihomimetične učinke THC-a i CBD-a u ljudi je provedena 1973. (110). Istraživači su pokazali da CBD nije proizveo nikakve fiziološke niti psihološke učinke kao promijenjeno stanje svijesti (blago euforično stanje s pojačanom osjetljivošću na slike, zvukove i dodir) koje se inače opisuje kao „high“ osjećaj i karakterističan je za djelovanje THC-a.

Zuardi i sur. (111) demonstriraju kako CBD inhibira THC-om induciranu anksioznost i psihotične simptome kao što su nepovezane misli, perceptivni poremećaj, depersonalizacija i otpor komunikaciji. Eksperimentalni dokazi ukazuju na to da antagonistički učinak CBD-a nije rezultat farmakokinetičke interakcije između ta dva kanabinoida, pa stoga ova inicijalna zapažanja podupiru hipotezu da CBD može posjedovati antipsihotična svojstva (112).

Prisutnost CBD-a štiti od smanjenja volumena hipokampusa koje je povezano s korištenjem Cannabisa (113). Ovaj neuroprotektivan učinak CBD-a je također opažen u ljudskim bazalnim ganglijima.

Karniol i sur. (114) su pokazali da simultana izloženost CBD-u blokira THC-om inducirane učinke na frekvenciju srca i psihološke reakcije kao što su anksioznost i panika.

U studiji iz 2011 (Hallak i sur.) (115) pronađen je učinak CBD-a koji ne doseže razinu statističke značajnosti na redukciju ketaminom inducirane depersonalizacije u zdravih ispitanika.

U studiji koja je istraživala učinak CBD-a na THC-om inducirane promjene ponašanja kao npr. euforija i narušena psihomotorika, zaključeno je da iako predtretman CBD-om nije utjecao na TCH-om inducirane učinke, simultana izloženost CBD-u ipak jest (116).

U jednoj maloj studiji (117), zdravi dobrovoljci su bili podvrgnuti predtretmanu CBD-om prije izloženosti THC-u, koji je uspješno blokirao pojavu psihotičnih simptoma mjerenjem PANSS skalom (Positive and Negative Syndrome scale) (118).

Dobro istražen eksperimentalni model za psihozu je binocular depth inverzija (BDI). Binocular depth inverzija predstavlja iluziju vizualne percepije, a služi izvrtanju percepcije udubljenih, šupljih objekata, primjerice udubljenog lica u normalno lice. Takva inverzija se događa često, posebice kad su prikazani objekti sa visokim stupnjem poznatog (npr. lice). U shizofrenih pacijenata, izvedba u ovom testu se značajno razlikuje od zdravih ispitanika. Naime, oni su više egzaktni i točniji u svojim prosudbama. Ovi pronalasci sugeriraju da testiranje binocular depth inverzije može

detektirati specifične disfunkcije u vizualnoj percepciji i može biti korisno kao pokazatelj za psihotična stanja (119). Leweke i sur. (120) su istražili sposobnost CBD-a za umanjivanjem učinaka od strane nabilona, agonista CB1 receptora, sličnog sintetskom THC-u, na binocular depth inverziju u devet zdravih ispitanika. Pokazalo se da je CBD (200 mg) jasno poništio učinke uzrokovane nabilonom.

Drugi model korišten za evaluaciju lijekova s antipsihotičnim djelovanjem u ljudi je propisivanje sub-anestetskih doza ketamina. Ovaj spoj koji djeluje kao antagonist NMDA receptora inducira disocijativne, kognitivne te pozitivne i negativne simptome slične onima karakterističnima za shizofreniju. Ovaj model psihotičnih simptoma je bio korišten za usporedbu učinaka CBD-a (600mg) i placeba u 10 zdravih subjekata u dvostruko slijepom istraživanju. Opaženo je da je CBD umanjio negativne učinke ketamina, što je mjereno skalom koja se koristi za evaluaciju disocijativnih simptoma (Clinician-Administered Dissociative States Scale, CADSS), te da je taj učinak bio značajan za faktor depersonalizacije, što podupire i ojačava hipotezu da CBD ima antipsihotični učinak (121).

### 8.1.3. Kliničke studije

Terapijska uporaba CBD-a u psihotičnih pacijenata je prvi put bila testirana 1995. godine. U prikazu slučaja, 19-godišnja pacijentica sa shizofrenijom koja je imala ozbiljne nuspojave nakon liječenja konvencionalnim antipsihoticima, primala je rastuće oralne doze CBD-a (do 1500 mg/dan) kroz 4 tjedna. Nakon tog perioda, primjena CBD-a je bila prekinuta i propisan je placebo kroz 4 dana. Konačno, tretman je promijenjen na rastuće doze haloperidola (do 12,5 mg/dan). Psihijatrijski intervjui su snimani, a simptomi procijenjeni od strane nepristranog psihijatra koristeći Brief

Psychiatric Rating Scale (BPRS). Zapaženo je značajno poboljšanje tokom tretmana CBD-om, te pogoršanje nakon prekida primjene. To poboljšanje postignuto uslijed primjene CBD-a nije bilo povećano haloperidolom, a bilo je uočeno u svim točkama BPRS-a, uključujući one više vezane uz psihotične simptome, kao smetnje mišljenja i sumnjičavost (122).

Zatim se nadalje istraživala učinkovitost i sigurnost monoterapije CBD-om u liječenju triju muških pacijenata sa shizofrenijom (22 i 23 god), rezistentnih na uobičajenu terapiju. To je bila studija na pacijentima koji su se liječili u bolnici. Svi pacijenti su prvotno primali placebo u početnih 5 dana, a od 6. do 35. dana su primali CBD (inicijalna oralna doza od 40 mg dosežući 1280 mg/dan). 36. dana je prekinut tretman CBD-om te zamijenjen placebom na 5 dana, što je zatim zamijenjeno olanzapinom na preko 15 dana. Procijenjeni su učinkovitost, podnošljivost i nuspojave. Jedan pacijent je pokazao blago poboljšanje, no ostala dva pacijenta nisu pokazala nikakvo poboljšanje tijekom monoterapije CBD-om. Svi pacijenti su dobro podnosili CBD i nisu zabilježene nikakve nuspojave. Ovi podaci ukazuju na to da monoterapija CBD-om nije učinkovita u terapijski rezistentoj shizofreniji (123).

Studije su pokazale da CBD povećava ekspresiju c-Fos (indirektni marker neuronske aktivnosti) u mnogim područjima mozga uključujući medijalni prefrontalni korteks i cingularni girus (75) sugerirajući povećanu aktivnost u tim regijama. Prijašnja izvješća pretpostavljaju da su ta područja uključena u procese pažnje, koji su često poremećeni u shizofreniji (124). Pošto CBD povećava aktivnost u područjima povezanih s pažnjom, hipoteza je da ovaj kanabinoid može djelovati poboljšanjem selektivne pažnje. Selektivna pažnja može se procijeniti uporabom Stroopovog testa

(Stroop Color Word Test, SCWT) (125) i često je povezana sa povratnim odgovorom kožne vodljivosti na auditivni stimulus. Odgovor kožne vodljivosti, također poznat kao elektrodermalni odgovor, je fenomen u kojem koža momentalno postane bolji vodič elektriciteta kada se pojave bilo vanjski ili unutarnji stimulansi koji su fiziološki uzbudljivi. Utvrđeno je da je to uzbuđenje snažan prediktor pažnje i memorije. Objavljeno je da je otprilike 45% oboljelih od shizofrenije, u usporedbi s 10% zdrave populacije klasificirano kao skin conductance hyporesponders (SCOR-HR: manjak snažnog orijentacijskog odgovora) kada su izloženi neškodljivim tonovima (126). Deficit u selektivnoj pažnji na koji ukazuje veći broj pogrešaka u Stroopovom testu je povezan s niskim elektrodermalnim odgovorom u pacijenata sa shizofrenijom (127).

Cilj ove studije bio je procijeniti izvedbu pacijenata sa shizofrenijom u Stroopovom testu pod utjecajem jedne oralne doze CBD-a i provjeriti je li taj utjecaj povezan s elektrodermalnim odgovorom. Uzorak je bio sastavljen od 28 pacijenata sa potvrđenom dijagnozom shizofrenije (128)

Ispitanici su bili dva puta podvrgnuti zadatku, prvi put bez propisivanja ikakvih lijekova, a u drugom krugu istraživanja bili su podijeljeni u tri grupe od kojih je svaka grupa primila ili jednu dozu CBD-a od 300 mg, 600 mg CBD-a ili placebo.

Rezultati su pokazali da se sve tri grupe nisu značajno razlikovale u elektrodermalnim mjerenjima. Poboljšana izvedba je zapažena u svim grupama, no izraženije u pacijenata koji su primili placebo i CBD u dozi 300 mg nego u onih koji su primili CBD od 600 mg.

Zaključeno je kako samo jedna, akutna doza kanabidiola nema djelotvornih učinaka na izvedbu shizofrenih pacijenata u Stroopovom testu, iako time ne može biti zanemarena hipoteza da kronično uzimanje može voditi poboljšanju.

Pilot studija (Zuardi i sur., 2009.) istraživala je učinke CBD-a u šest pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i psihotičnim simptomima u trajanju od najmanje 3 mjeseca (4 žene i 2 muškarca). Svi pacijenti su primili CBD u fleksibilnim dozama (počevši s oralnom dozom od 150 mg/dan) tokom 4 tjedna, kao dodatak njihovoj uobičajenoj terapiji. Psihotični simptomi su evaluirani kroz ljestvice Brief Psychiatric Rating Scale i Parkinson Psychosis Questionnaire. CBD nije pogoršao motoričke funkcije te je smanjio ukupni zbroj u ljestvici Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Nisu zabilježene nikakve nuspojave tijekom tretmana (129).

Farmakološki profil CBD-a ima nekoliko karakteristika zajedničkih s lijekovima za koje se zna da su djelotvorni u bipolarnom afektivnom poremećaju (BAP), što vodi ka hipotezi da CBD možda posjeduje terapijska svojstva u BAP-u. Cilj druge pilot studije (130) bio je istražiti učinkovitost i sigurnost CBD-a u dvoje pacijenata na bolničkom liječenju s dijagnozom BAP-a. Oba pacijenta su primila placebo tijekom inicijalnih 5 dana i CBD od 6. do 30. dana (inicijalna oralna doza od 600 mg dosežući 1200 mg/dan). Od 6. do 20. dana, prvi pacijent (34-godišnja žena) primila je dodatno olanzapin (oralna doza 10-15 mg). 31.-og dana primjena CBD-a je obustavljena i zamijenjena placebom tijekom 5 dana. Prvi pacijent je pokazao poboljšanje simptoma tijekom zajedničke terapije olanzapinom i CBD-om, ali nije pokazao nikakvo dodatno poboljšanje tijekom monoterapije CBD-om. Drugi pacijent (36-godišnja žena) nije postigla nikakvo poboljšanje simptoma, neovisno o dozi CBD-a. Obje pacijentice su dobro podnosile CBD i nisu bile zabilježene nikakve nuspojave. Zaključak je da u pacijenata s akutnim manićnim epizodama nema dokaza o djelotvornosti CBD-a, ukazujući da je učinkovitost ograničena na neafektivne psihoze (130).

Konačno, Leweke i suradnici su izvijestili o prvom kontroliranom, dvostruko slijepom kliničkom istraživanju na 42 pacijenta s akutnom paranoidnom shizofrenijom odnosno shizofreniformnim poremećajima, gdje se usporedio CBD s amisulpridom ($D_2/D_3$-receptor antagonist), u tretmanu trajanja od 4 tjedna. Ustanovljeno je da je terapijski učinak CBD-a u reduciranju psihotičnih simptoma mjerenih skalom PANSS sličan amisulpridu (131).

Kanabidiol umjereno inhibira razgradnju endokanabinoida anandamida kataliziranu enzimom FAAH (fatty acid amide hydrolase). Povećanje razina anandamida u cerebrospinalnoj tekućini i pojava psihotičnih simptoma su u inverznoj korelaciji (45). Osim toga, povećana signalizacija anandamidom vodi manjoj učestalosti prijelaza inicijalnih prodromalnih stanja u razvijenu psihozu. Kanabidiol se pokazao primjetno superiornijim što se tiče pojave nuspojava. Povrh toga, primjena kanabidiola je bila popraćena značajnim povećanjem razina anandamida, što je bilo povezano s kliničkim poboljšanjem. Rezultati sugeriraju da inhibicija deaktivacije anandamida može doprinijeti antipsihotičnim učincima kanabidiola, potencijalno predstavljajući potpuno novi mehanizam u liječenju shizofrenije.

Ispitanici u istraživanju bili su muškarci i žene u dobi od 18 do 50 godina koji su imali dijagnozu shizofrenije ili shizofreniformne psihoze prema kriterijima DSM-IV. Od ukupno 42 pacijenta, 37 njih imalo je dijagnozu akutne paranoidne shizofrenije, a ostalih 5 shizofreniformne psihoze. Nakon perioda praćenja od 7 dana i minimalno 3 dana bez antipsihotika pacijenti su randomizirani (1:1). Jedna skupina je primala kanabidiol, a druga amisulprid, svaka polazeći od doze 200 mg na dan te se postupno povećavala svaki dan za 200 mg sve do dnevne doze od 200 mg 4 puta dnevno (ukupno 800 mg na dan), tijekom prvog tjedna. Navedeni tretman je

održavan kroz sljedeća 3 tjedna. Redukcija oba tretmana na 600 mg na dan je bila dozvoljena iz kliničkih razloga kao što su neželjeni učinci nakon 2. tjedna, što je bio slučaj za 3 pacijenta u grupi sa CBD-om te za 5 pacijenata u grupi s amisulpridom. Istraživanje je provedeno u trajanju od 28 dana.

Za procjenu psihotičnih simptoma, tj. kao mjere primarnog ishoda istraživanja korištene su BPRS i PANSS skale, i to na samom početku istraživanja, 14. dana te posljednjeg 28. dana. Nisu pronađene razlike u proporciji pacijenata koji su pozitivno odgovorili na terapiju ($\geqslant$20% poboljšanje u PANSS ukupnom zbroju) u svakoj skupini (CBD 15/20, AMI 14/19).

Nuspojave su evaluirane koristeći skalu ekstrapiramidnih simptoma, mjerenjem serumskog prolaktina ($\mu g\, l^{-1}$) i tjelesne težine (kg). Usporedno s amisulpridom, ustanovljeno je kako je tretman kanabidiolom povezan sa značajno manje ekstrapiramidnih simptoma, manje je povećanje tjelesne težine i niži porast razine prolaktina. Osim toga, kanabidiol je bio dobro podnošljiv i nije značajnije utjecao na jetrene i srčane fukcije. Osim što je CBD imao manje nuspojava, također se čini kako djeluje bolje i na negativne simptome shizofrenije (socijalno povlačenje, manjak motivacije, snižen osjet za ugodu). Međutim, pošto neki od trenutačnih antipsihotika mogu zapravo uzrokovati te negativne simptome, nije jasno je li CBD bio bolji od amisulprida u rješavanju tih simptoma ili je CBD jednostavno uzrokovao manje tih nuspojava.

### 8.1.4. Sažetak studija o učinku CBD-a u eksperimentalnim modelima

**TABLICA 2** Sažetak studija o učinku CBD-a u eksperimentalnim modelima psihoze u životinja i ljudi

| AUTOR | OPIS ISTRA-ŽIVANJA | DOZA CBD | REZULTATI | SUBJEKTI |
|---|---|---|---|---|
| | | | | *Životinjski modeli* |
| *Zuardi i sur. (1991)* | apomorfinom inducirana hiperaktiv-nost (CBD vs haloperidol) | 60 mg/kg | redukcija griženja od početnih 83% na 16.7% životinja | štakori |
| *Moreira i sur. (2005)* | D-amfet-aminom inducirana stereotipija | 30-60 mg/kg | redukcija hiperloko-motorne udaljenosti sa 5326 cm na 1730 cm | miševi |
| *Long i sur. (2006)* | MK-801 inducirana disrupcija PPI-a | 5 mg/kg | redukcija pogoršanja PPI | miševi |
| | | | | *Studije na ljudima* |
| *Leweke i sur. (2000)* | nabilonom inducirana disrupcija binocular depth inversion | 200 mg | redukcija | devet zdravih ispitanika |
| *Hallak i sur. (2011)* | ketaminom inducirani disocijativni i psihotični simptomi | 600 mg | redukcija | deset zdravih ispitanika |
| | | | | *Kliničke studije* |
| *Zuardi i sur. (1995)* | primjena placeba, CBD-a pa haloperi-dola | 1200 mg/dan | poboljšanje simptoma (BPRS) s početnih 43 na 13 bodova | jedan pacijent sa shizofrenijom |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Zuardi i sur. (2006)* | primjena placeba pa CBD pa olanzapina | 40-1280 mg/dan | poboljšanje simptoma u samo 1 pacijenta (BPRS) (s početnih 19 na 10 bodova) | tri pacijenta sa shizofenijom rezistentnom na terapiju |
| *Zuardi i sur. (2009)* | svi pacijenti na tretmanu CBD-om | 150 mg/dan | značajno poboljšanje simptoma | šest pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i psihotičnim simptomima |
| *Zuardi i sur. (2010)* | CBD kroz 24 dana u oba pacijenta | 600-1200 mg/dan | bez poboljšanja simptoma | dva pacijenta sa BAP |
| *Lewekee i sur. (2012)* | 21 pacijent (CBD) vs. 21 pacijent amisulprid | 800 mg/dan | promjena u PANSS total 28.dan PANSS = -30 ($p<0,001$) | 42 pacijenta s akutnom paranoidnom shizofrenijom |

## 9. ZAKLJUČAK

Shizofrenija je još uvijek jedna od najmisterioznijih mentalnih boelsti u pogledu ljudske patnje te jedna od najskupljih što se tiče onesposobljenosti te time društvenog troška (132). Trenutno dostupno farmakološko liječenje djeluje na pozitivne simptome – deluzije i halucinacije, ali puno manje na ostale iz skupine negativnih i kognitivnih.

Podaci prezentirani u ovom radu ukazuju da u odnosu na THC, CBD nema značajnih negativnih učinaka te da je kod ljudi siguran i podnošljiv u dozi do 1 500 mg/dan (83).

Međutim, niska i varijabilna oralna bioraspoloživost u ljudi te posljedične zvonolike krivulje doza-odgovor ukazuju na uski raspon terapijske doze što može otežati procjenu učinaka u ljudi. S druge strane, zasad je dostupno tek nekoliko prikaza slučaja i jedno kliničko istraživanje na malom uzorku i u kratkom trajanju, koji ukazuju na potencijalno povoljno djelovanje kanabidiola u psihozi. S obzirom na ova ograničenja istraživanja (mali broj ispitanika, kratko praćenje) zasad nema dokaza da CBD posjeduje antipsihotička svojstva, te se prema tome ne preporuča u liječenju shizofrenije. Stoga je potrebno provesti niz ispitivanja kako bi se moglo zaključiti o povoljnom djelovanju CBD-a u liječenju shizofrenije.

## 10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc.dr. Martini Rojnić Kuzman na dostupnosti i suradnji tokom pisanja ovog rada, te mojoj obitelji na potpori tijekom cijelog studija.

## 11. LITERATURA

(1)http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/shizofrenija-i-srodni-poremecaji/shizofrenija

(2) http://www.dsm5.org/Documents/Schizophrenia%20Fact%20Sheet.pdf

(3) http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F20-F29

(4) Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005;2(5):141.

(5) Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009;373:31‑41.

(6) Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. Schizophr Res 2006;82:75‑88.

(7) Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry 2002;159:1080‑92.

(8) Khashan AS, Abel KM, McNamee R. Higher risk of off spring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. Arch Gen Psychiatry 2008;65:146‑52.

(9) Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. Schizophr Bull 2006;32:200-02.

(10) Greenwood TA, Braff DL, Light GA. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2007; 64:1242-50.

(11) McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev 2008;30:67-76.

(12) Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD. North American prodrome longitudinal study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. Schizophr Bull 2007;33(3):665-72.

(13) Parnas J, Jorgensen A. Pre-morbid psychopathology in schizophrenia spectrum. Br J Psych 1989;115:623-7.

(14) http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/shizofrenija-i-srodni-poremecaji/shizofrenija

(15) Hyman SE, Fenton WS. What are the right targets for psychopharmacology? Science 2003;299(5605):358-9.

(16) DSM IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC: American Psychiatric Association (APA), 1994.

(17) Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. Psychol Med 2006;36(10):1349-62.

(18) Seeman, MV. Current outcome in schizophrenia: women vs men. Acta Psychiatr Scan 1986;73(6):609-617.

(19) Smith T, Weston C, Lieberman J. Schizophrenia (maintenance treatment). Am Fam Physician 2010;82(4):338-9.

(20) http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/shizofrenija-i-srodni-poremecaji/shizofrenija

(21) Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:1081‑90.

(22) Mendelowitz AJ, Gerson SL, Alvir JMJ, Lieberman JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Cns Drugs 1995;4(6):412-421.

(23) Robson PJ, Guy GW, Di Marzo V. Cannabinoids and schizophrenia: therapeutic prospects. Curr Pharm Des 2014;20(13):2194-2204.

(24) Bumb JM, Enning F, Leweke FM. Drug repurposing and emerging adjunctive treatments for schizophrenia. Expert Opin Pharmacother 2015;16(7):1049-1067.

(25) Cai J, Zhu Y, Zhang W, Wang Y, Zhang C. Comprehensive family therapy: an effective approach for cognitive rehabilitation in schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat 2015;11,1247.

(26) McGurk SR, Mueser KT, Feldman K, Wolfe R, Pascaris. A Cognitive training for supported employment: 2-3 year outcomes of a randomized controlled trial. Am J Psych 2007;164(3):437-41.

(27) Medalia A, Choi J. Cognitive remediation in schizophrenia. Neuropsychology Rev 2009;19(3):353-364.

(28) http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/shizofrenija-i-srodni-poremecaji/shizofrenija

(29) Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bátkai S, Járai Z, i sur. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. Nature 2001;410(6830):822-825.

(30) 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 2010;30(45):14980-14986.

(31) Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. Nat Rev Neurosci 2003;4:873-884.

(32) Glass M, Felder C. Concurrent Stimulation of Cannabinoid CB1 and Dopamine D2 Receptors Augments cAMP Accumulation in Striatal Neurons: Evidence for a Gs Linkage to the CB1 Receptor. J Neurosci 1997;17(14):5327-5333.

(33) Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 1993;365:61-65.

(34) Varma N, Carlson GC, Ledent C, Alger BE. Metabotropic glutamate receptors drive the endocannabinoid system in the hippocampus. J Neurosci 2001;21:RC188.

(35) Kim J, Isokawa M, Ledent C, Alger BE. Activation of muscarinic acetylcholine receptors enhances the release of endogenous cannabinoids in the hippocampus. J Neurosci 2002;22:10182-10191.

(36) Di S, Boudaba C, Popescu R, Weng FJ, Harris C, Marcheselli VL, Bazan NG, Tasker JG. Activity-dependent release and actions of endocannabinoids in the rat hypothalamic supraoptic nucleus. J Physiol (Lond) 2005;569:751-760.

(37) Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. Pharmacol rev 2006;58(3):389-462.

(38) Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G i sur. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 1992;258:1946-1949.

(39) Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA i sur. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol rev 2002;54(2):161-202.

(40) Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR i sur. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Biochem Pharmacol 1995;50:83-90.

(41) Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimotodani Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. Neuron 2012;76(1):70-81.

(42) Pertwee, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol 2008;153(2):199-215.

(43) Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. NeuroReport 1999;10:1665-1669.

(44) De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signaling in the blood of patients with schizophrenia. Lipids Health Dis 2003;2:5.

(45) Giuffrida A, Seillier A. New Insights on Endocannabinoid Transmission in Psychomotor Disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012;38(1):51-58.

(46) Fankhauser M. History of cannabis in Western Medicine. In: Grotenhermen F, Russo E, eds. Cannabis and Cannabinoids. New York: The Haworth Integrative Healing Press 2002;4:37-51.

(47) Myles N, Newall H, Nielssen O, Large M. The association between cannabis use and earlier age at onset of schizophrenia and other psychoses: meta-analysis of possible confounding factors. Curr Pharm Des 2012;18(32):5055-69.

(48) Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. Eur Psychiatry. 2005;20(4):349-53.

(49) Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. BMJ 2002;23;325(7374):1199.

(50) Tien AY, Anthony JC. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. J Nerv Ment Dis 1990;178:473-80.

(51) Barbee JG, Clark PD, Crapanzano MS, Heintz GC, Kehoe CE. Alcohol and substance abuse among schizophrenic patients presenting to an emergency psychiatric service. J Nerv Ment Dis 1989;177:400-7.

(52) Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: A comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. Addiction 2001;96:1603-14.

(53) Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. Br J Psychiatry 2006;188:237-242.

(54) Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K i sur. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. Br J Psychiatry 2007;190:515-520.

(55) Solowij N, Yücel M, Respondek C, Whittle S, Lindsay E, Pantelis C i sur. Cerebellar white-matter changes in cannabis users with and without schizophrenia. Psychol Med 2011;41(11):2349-59.

(56) Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C i sur. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. Arch Gen Psychiatry 2008;65(6):694-701.

(57) Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. Br J Psych 2008;192,306-307.

(58) Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR i sur. High-potency cannabis and the risk of psychosis. Br J Psych 2009;195(6):488-491.

(59) Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P i sur. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. J Nat Prod 2016;79(2):324-31.

(60) Elphick MR, Egertová M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological Sciences 2001;356(1407):381-408.

(61) Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharm 2008;153(2):199-215.

(62) Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. Br J Psych 2001;178(2):101-106.

(63) Watanabe K, Yamaori S, Funahashi T, Kimura T, Yamamoto I. Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes. Life Science 2007;80(15):1415-9.

(64) Huestis MA. Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. Cannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology 2005;168(168):657-90.

(65) Marinol. FDA.gov. Retrieved 14 March 2014

(66) Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003;42(4):327-60.

(67) Mechoulam R, Lumır H. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. Chemistry and physics of lipids 2002;121.1:35-43.

(68) Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol-recent advances. Chem Biodivers (Review) 2007;4(8):1678-92.

(69) Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J i sur. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. Br J Pharm 2007;152(7):1092-101.

(70) Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. Neurochemical Research 2005;30(8):1037-43.

(71) Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimarães FS, Joca SR. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. Br J Pharm 2010;159(1):122-8.

(72) Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. Psychopharmacology 2008;199(2):223–30.

(73) Mishima K, Hayakawa K, Abe K, Ikeda T, Egashira N, Iwasaki K i sur. Cannabidiol prevents cerebral infarction via a serotonergic 5-hydroxytryptamine1A receptor-dependent mechanism. Stroke; Journal of Cerebral Circulation 2005;36 (5):1077-82.

(74) Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. Philos Trans R Soc Lond, B Biol Sci (Review) 2012;367 (1607):3364-78.

(75) Zuardi AW, Guimarães FS, Guimarães VNC, Delben EA. Cannabidiol. In: Grotenhermen F, editor. Cannabis und Cannabinoide. Bern: Verlag Hans Huber; 2001:381-93.

(76) Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid. Br J Clin Pharmacol 2013;75(2):323-333.

(77) Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. J Clin Pharmacol (Review) 2002;42(11 Suppl):11S-19S.

(78) Scuderi C, Filippis DD, Iuvone T, Blasio A, Steardo A, Esposito G. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. Phytother Res (Review) 2009;23(5):597-602.

(79) Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. Biomed Environ Mass Spectrom 1986;13(2):77-83.

(80) Nadulski T, Sporkert F, Schnelle M, Stadelmann AM, Roser P, Schefter T, i sur. Simultaneous and sensitive analysis of THC, 11-OH-THC, THC-COOH, CBD, and CBN by GC-MS in plasma after oral application of small doses of THC and cannabis extract. J Anal Toxicol 2005;29(8):782-9.

(81) Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, Widman M, Gillespie H, Hollister L. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. Pharmacol Rev 1986;38(1):21-43.

(82) Wall ME, Brine DR, Perez-Reyes M. In: The Pharmacology of Marihuana. Braude MC, Szara S, editors. Raven Press; New York: 1976;93.

(83) Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. Curr Drug Saf 2011;6(4):237-49.

(84) Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 1981;58(1):118-131.

(85) Matsuyama SS, Fu TK. In vivo cytogenetic effects of cannabinoids. J Clin Psychopharmacol 1981;1:135-140.

(86) Dalterio S, Steger R, Mayfield D, Bartke A. Early cannabinoid exposure influences neuroendocrine and reproductive functions in mice: II. Postnatal effects. Pharmacol Biochem Behav 1984;20(1):115-123.

(87) McCallum ND, Yagen B, Levy S, Mechoulam R. Cannabinol: a rapidly formed metabolite of delta-1- and delta-6-tetrahydrocannabinol. Experientia 1975;31(5): 520-1.

(88) Mahadevan A, Siegel C, Martin BR, Abood ME, Beletskaya I, Razdan RK. Novel cannabinol probes for CB1 and CB2 cannabinoid receptors. J med chem 2000;43(20):3778-3785.

(89) Cascio MG, Pertwee R. Known pharmacological actions of nine nonpsychotropic phytocannabinoids. Handbook of Cannabis 2014:137.

(90) Pertwee RG, Thomas A, Stevenson LA, Ross RA, Varvel SA, Lichtman AH i sur. The psychoactive plant cannabinoid, Δ9-tetrahydrocannabinol, is antagonized by Δ8- and Δ9-tetrahydrocannabivarin in mice in vivo. Br J Pharmacol 2007;150(5):586-594.

(91) Iseger TA,Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. Schizophr Res 2015;162(1-3):153–61.

(92) Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Rohleder C. Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. Biol Psychiatry 2016;79(7):604-12.

(93) Zuardi WA, Guimarães FS, Hallak JEC, Crippa JA. Is the highest density of CB1 receptors in paranoid schizophrenia a correlate of endocannabinoid system functioning? Expert Rev Neurother 2011;11(8):1111-4.

(94) Mechoulam R, Shani A, Eldery H, Grunfeld Y. Chemical basis of hasish activity. Science 1970;169:611-612.

(95) Fernandes M, Schabarek A, Coper H, Hill R. Modification of Δ9-THC-actions by cannabinol and cannabidiol in the rat. Psychopharmacologia 1974;38(4):329-338.

(96) Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. Schizophr Bull 2009;35(3):549-62.

(97) Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. Schizophr Bull 2013;39(1):22-32.

(98) Olney JW., Newcomer JW., Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. Journal of psychiatric research 1999;33(6):523-533.

(99) Monji A., Kato TA., Mizoguchi Y, Horikawa H., Seki Y., Kasai M. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013;42:115-121.

(100) Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B, Krystal JH. The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. Pharmacopsychiatry 1998;31(2):104-9.

(101) Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. Psychopharmacology 2001;156(2-3):117-154.

(102) Long LE, Malone DT, Taylor DA. Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of prepulse inhibition in mice. Neuropsychopharmacology 2006;31(4): 795-803.

(103) Gurujan A, Taylor DA, Malone DT. Cannabidiol and clozapine reverse MK-801-induced deficits in social interaction and hyperactivity in Sprague-Dawle rats. J Psychopharmacol 2012;26(10):1317-1332.

(104) Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, i sur. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. Br J Pharmacol 2001;134(4):845-852.

(105) Umathe SN, Manna SS, Jain NS. Endocannabinoid analogues exacerbate marble-burying behavior in mice via TRPV1 receptor. Neuropharmacology 2012;62(5):2024-2033.

(106) Fogaça MV, Aguiar DC, Moreira FA, Guimarães FS. The endocannabinoid and endovanilloid systems interact in the rat prelimbic medial prefrontal cortex to control anxiety-like behavior. Neuropharmacology 2012;63(2):202-210.

(107) Malone DT, Jongejan D, Taylor DA. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Δ 9-tetrahydrocannabinol in rats. Pharmacol Biochem Behav 2009;93(2):91-96.

(108) Zuardi AW, Rodrigues JA, Cunha JM. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. Psychopharmacology (Berl) 1991;104(2):260-4.

(109) Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. Eur J Pharmacol 2005;512(2):199-205.

(110) Perez Reyes M, Lipton MA, Timmons MC, Wall ME, Brine DR, Davis KH. Pharmacology of orally administered Δ9-tetra-hydrocannabinol. Clin Pharmacol Ther 1973;14(1):48-55.

(111) A. W. Zuardi, I. Shirakawa, E. Finkelfarb, I. G. Karnio. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by δ9-THC in normal subjects. Psychopharmacology 1982;76(3):245-250.

(112) Hunt CA, Jones RT, Herning RI, Bachman J. Evidence that cannabidiol does not significantly alter the pharmacokinetics of tetrahydrocannabinol in man. J Pharmacokinet Biopharm 1981;9,245-260.

(113) Demirakca T, Sartorius A, Ende G, Meyer N, Welzel H, Skopp G, i sur. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. Drug Alcohol Depend 2011;114, 242–245.

(114) Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A. Cannabidiol interferes with the effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol in man. Eur J Pharmacol 1974;28(1):172-177.

(115) Hallak JE, Dursun S M, Bosi DC, de Macedo LRH, Machado-de-Sousa JP, Abrao J, i sur. The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35(1):198-202.

(116) Dalton WS, Martz R, Lemberger L, Rodda BE, Forney RB. Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. Clinical Pharmacology & Therapeutics 1976;19(3):300-309.

(117) Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, i sur. Opposite effects of Δ-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. Neuropsychopharmacology 2010; 35(3):764-774.

(118) Kay SR, Flszbein A, Opfer LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13(2):261.

(119) Schneider U, Borsutzky M, Seifert J, Leweke FM, Huber TJ, Rollnik JD i sur. Reduced binocular depth inversion in schizophrenic patients. Schizophr Res 2002;53(1-2):101-8.

(120) Leweke FM, Schneider U, Radwan M, Schmidt E, Emrich HM. Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in man. Pharmacol Biochem Behav 2000;66,175-181.

(121) Bosi DC, Hallak JE, Dursun SM, Deakin JF, Zuardi AW. Effects of cannabidiol on (s)-ketamine-induced psychopathology in healthy volunteers. J Psychopharmacology 2003;17:A55.

(122) Zuardi AW, Morais SL, Guimaraes FS,Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. J Clin Psychiatry 1995;56,485-486.

(123) Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE i sur. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. J Psychopharmacol 2006;20(5):683-686.

(124) Carter CS, Mintum M, Nichols T, Cohen JD. Anterior cingulate gyrus disfunction and selective deficits in schizophrenia: [15O]H2O PET study during single-trial Stroop task performance. Am J Psychiatry 1997;154(12):1670-5.

(125) Grapperon J, Delage M. Stroop test and schizophrenia. Encephale 1999;25(1):50-8.

(126) Perry W1, Felger T, Braff D. The relationship between skin conductance hyporesponsivity and perseverations in schizophrenia patients. Biol Psychiatry. 1998;44(6):459-65.

(127) Lopes-Machado EZ, Crippa JA, Hallak JE, Guimarães FS, Zuardi AW. Electrodermically nonresponsive schizophrenia patients make more errors in the Stroop Color Word Test, indicating selective attention deficit. Schizophr Bull 2002;28(3):459-66.

(128) Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Crippa JA, Sanches RF,Trzesniak C, Chaves C, i sur. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). Rev Bras Psiquiatr 2010;32:56-61.

(129) Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Pinto JP, Chagas MHN, Rodrigues GGR, i sur. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. J Psychopharmacol 2009;23:979-983.

(130) Zuardi A, Crippa J, Dursun S, Morais S, Vilela J, Sanches R, i sur. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. J Psychopharmacol 2010;24(1):135-7.

(131) Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, i sur. Cannabidiol enhances anadamide signilling and alliviates psychotic symptoms of schizoprenia. Transl Psychiatry 2, 2012;e94.

(132) van Os J, Kapur S Schizophrenia Lancet 2009;374(9690):635-45.

## 12. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Danijela Matijaš

Datum i mjesto rođenja: 18.5.1991., Novo Mesto, Slovenija

OBRAZOVANJE

2006.-2010. Gimnazija Karlovac

2010.-2016. Medicinski fakultet u Zagrebu

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

- sudjelovanje na kongresu *12. Hrvatski psihijatrijski dani* (8.-11.travnja 2015.), Opatija; poster sekcija

- sudjelovanje na *VII. Kongresu Društva nastavnika opće/obiteljske medicine* (10.-13.3. 2016.), Zagreb; poster sekcija

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski, njemački, slovenski

Rad na računalu: MS Office