

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
POTENCIALNA UPORABA KANABIDIOLA PRI
ZDRAVLJENJU SOCIALNE ANKSIOZNOSTI

ANA TIVOLD

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Potencialna uporaba kanabidiola pri zdravljenju socialne
anksioznosti**

(The potential therapeutic use of cannabidiol in social anxiety disorder)

Ime in priimek: Ana Tivold
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, september 2018

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Ana TIVOLD

Naslov zaključne naloge: Potencialna uporaba kanabidiola pri zdravljenju socialne anksioznosti

Kraj: Koper

Leto: 2018

Število listov: 40 Število slik: 4

Število referenc: 110

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: socialna anksioznost, endokanabinoidni sistem, kanabidiol, CB₁ receptor, anandamidi, 5-HT_{1A} receptor

Izvleček: Socialna anksioznost je zelo pogosta anksiozna motnja. Ljudje s socialno anksioznostjo doživljajo nenehen in neracionalen strah v družbenih situacijah, v katerih bi jih lahko drugi ljudje ocenjevali ali obsojali. Za bolnike je socialna anksioznost zelo obremenjujoča, saj jih nenehen strah pred mnenjem drugih, omejuje na številnih področjih v vsakodnevem življenju. Slikovne študije razkrivajo vpletenost številnih neurotransmiterskih sistemov in številne strukturne ter funkcijske nepravilnosti v možganih, pri patofiziologiji te motnje. Antidepresivi in anksiolitiki so najpogosteje uporabljen farmakološki pristop pri zdravljenju socialne anksioznosti, kljub temu pa se je pojavil interes za razvoj alternativnih terapij. V tem kontekstu se je pojavilo zanimanje za endokanabinoidni sistem, ki je vpleten v regulacijo anksioznosti. Kanabidiol je drugi najbolj raziskani kanabinoid v konoplji, ki nima psihoaktivnih lastnosti, lahko pa deluje anksiolitično. Kanabidiol ima interakcije s številnimi receptorji, ki so vpleteni pri reguliranju strahu in tesnobi podobnih vedenj. Več *in vitro* in *in vivo* raziskav kaže, da lahko kanabidiol inhibira transporter ponovnega privzema anandamidov in inhibira FAAH, kar se kaže v povečani ravni anandamidov, ki aktivirajo CB₁ receptorje. Kanabidiol deluje tudi kot agonist 5-HT_{1A} receptorjev. Aktivacija obeh receptorjev rezultira v anksiolitičnih učinkih. Raziskave na ljudeh kažejo, da lahko kanabidiol zniža subjektivne vidike anksioznosti pri socialno anksioznih bolnikih, kar naj bi bilo povezano z njegovim delovanjem na limbična in paralimbična področja v možganih. Rezultati raziskav kažejo na velik terapevtski potencial kanabidiola, vendar pa bi bilo potrebnih več kliničnih raziskav, da bi lahko ovrednotili akutne in kronične učinke kanabidiola pri relevantnih kliničnih populacijah.

Key words documentation

Name and SURNAME: Ana TIVOLD

Title of the final project paper: The potential therapeutic use of cannabidiol in social anxiety disorder

Place: Koper

Year: 2018

Number of pages: 40 Number of figures: 4

Number of references: 110

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: social anxiety, endocannabinoid system, cannabidiol, CB₁ receptor, anandamides, 5-HT_{1A} receptor

Abstract: Social anxiety is a very common anxiety disorder. People with social anxiety experience constant and irrational fear of social situations, in which other people could observe or judge them. Social anxiety is very overwhelming for the patients since the constant fear of other people's opinions restricts them in many areas of everyday life. Imaging studies reveal the involvement of various neurotransmitter systems and numerous structural and functional brain abnormalities in the pathophysiology of this disorder. Antidepressants and anxiolytics are the most frequently used pharmacological approach in treating social anxiety, nevertheless, an interest has been shown in developing alternative therapies. In this respect, attention was brought to the endocannabinoid system, which is involved in the regulation of anxiety. Cannabidiol is the second most widely explored cannabinoid in cannabis, which has no psychoactive properties but may have anxiolytic effect. Cannabidiol interacts with many receptors that are involved in the regulation of fear and anxiety-like behaviour. Several *in vitro* and *in vivo* studies have shown that cannabidiol can inhibit the anandamide reuptake transporter and FAAH, which can be observed in increased levels of anandamides that activate CB₁ receptors. Cannabidiol also acts as a 5-HT_{1A} receptor agonist. The activation of both receptors results in anxiolytic effects. Studies on humans have shown that cannabidiol can lower subjective aspects of anxiety in socially anxious patients, which is supposedly associated with its effect on limbic and paralimbic areas in the brain. Results suggest cannabidiol has high therapeutic potential, however, more clinical studies are needed to evaluate acute and chronic effects of cannabidiol on relevant clinical populations.

ZAHVALA

Za podporo in pomoč se zahvaljujem mentorju prof. Drevenšku, ki mi je pomagal z nasveti, se mi prilagajal in mi obenem dopustil svobodo pri pisanju zaključne naloge.

Iskrena hvala moji družini, ki me je emocionalno in finančno podpirala med študijem. Hvala vam, da ste verjeli vame tudi ali predvsem, ko sama nisem verjela vase.

Še posebej pa izrekam hvaležnost svoji mami, ki ji dolgujem vse, kar sem in ji v spomin to zaključno nalogo tudi posvečam.

KAZALO VSEBINE

1 UVOD.....	1
2 KANABINOIDI	5
2.1 Fitokanabinoidi.....	5
2.2 Sintetski kanabinoidi	5
2.3 Endogeni kanabinoidni sistem.....	6
2.3.1 Endogeni kanabinoidni sistem pri SA	9
3 TERAPEVTSKI POTENCIAL CBD-JA PRI SA.....	11
3.1 Splošna farmakologija CBD-ja.....	11
3.2 Anksiolitični učinki CBD-ja povezani z njegovim delovanjem na različne možganske regije	12
3.3 Pregled <i>in vitro</i> in <i>in vivo</i> raziskav učinkov CBD-ja na anksioznost	14
3.3.1 Učinki CBD-ja povezani z njegovim delovanjem na endokanabinoidni sistem	14
3.3.2 Učinki CBD-ja povezani z njegovim delovanjem na 5-HT _{1A} receptor	15
3.3.3 Vaniloidni sistem in učinki CBD-ja povezani z njegovim delovanjem na TRPV1 receptor	17
3.4 Raziskave učinkov CBD-ja na SA pri ljudeh	20
4 SKLEPI.....	22
5 LITERATURA IN VIRI.....	24

KAZALO SLIK

<i>Slika 2.01.</i> Prikaz retrogradne modulacije sproščanja nevrotransmiterjev (povzeto po Štempelj in Ferjan, 2006).	7
<i>Slika 3.01.</i> Strukturna formula CBD-ja (povzeto po Schier idr., 2014).	11
<i>Slika 3.02.</i> Prikaz potencialnih možganskih regij in mehanizmi CBD učinkov na anksioznost (povzeto po Campos idr., 2012).	13
<i>Slika 3.03.</i> Prikaz hipotetične modulacije anksioznega vedenja preko CB ₁ in TRPV1 receptorjev (povzeto po Moreira idr., 2012).	17

1 UVOD

Socialna anksioznost (SA), imenovana tudi socialna fobija, je ena najpogostejših anksioznih motenj (Meyer in Quenzer, 2013) in njena 12 mesečna prevalenca v ZDA znaša približno 7% (American Psychiatric Association, 2013). Prevalenca se s starostjo znižuje. Višja stopnja SA v splošni populaciji je pri ženskah kot pa moških, v razmerju 1.5 proti 2.2 (American Psychiatric Association, 2013). Poznamo dve obliki SA, negeneralizirano in generalizirano. Negeneralizirana SA vključuje eno ali več socialnih situacij povezanih z nastopanjem, kot je npr. javno govorjenje, medtem ko se posamezniki z generalizirano SA bojijo večine socialnih situacij (Heimberg, Hope, Dodge in Becker, 1990 v den Boyer, 2000). SA opredeljuje intenziven strah pred ocenjevanjem in zavrnitvijo drugih. Anksioznost je najbolj izrazita v situacijah, ko smo v središču pozornosti pred skupino neznanih ljudi. Oseba se počuti nesposobna pri obvladovanju socialnih situacij. Vse to lahko vodi v izogibanje takim situacijam (Jeriček Klanšček, Majcen in Furman, 2016). Izogibanje vsakodnevnim socialnim situacijam lahko pri bolnikih s SA povzroči številne težave na delovnem mestu, v partnerski zvezi in normalnem vsakodnevnem delovanju. Številni bolniki s SA so samski ali ločeni. Lahko imajo nižjo izobrazbo in nižji socialnoekonomski status (den Boyer, 2000). Mediana starosti nastopa SA v ZDA je 13 let in 75 % posameznikov je ob nastopu bolezni stara med 8 in 15 let. Nastop SA lahko sledi po stresnih ali ponižujočih izkušnjah (npr. po ustrahovanju ali bruhanju v javnosti), ali pa se razvija postopoma. Prvi pojav motnje v odraslosti je redek in je bolj verjetno, da do nje pride po stresnih ali ponižujočih dogodkih ali življenjskih spremembah, ki zahtevajo nove socialne vloge (npr. napredovanje v službi...) (American Psychiatric Association, 2013). Na fenotip vplivajo tako genetski in okoljski dejavniki tveganja kot tudi temperament in socializacija (Mathew in Ho, 2006). SA je pogosto komorbidna z drugimi anksioznimi motnjami, klinično depresijo in z motnjo zlorabe substanc. Komorbidnost z depresijo je pogosta pri odraslih. Pri otrocih je zelo pogosta komorbidnost z visoko funkcionalnim avtizmom ali selektivnim mutizmom (American Psychiatric Association, 2013).

Podatki genetskih in slikovnih študij kažejo na vpletenost številnih nevrottransmiterskih sistemov (noradrenalina, dopamina in serotonina) pri patofiziologiji SA (Fink idr., 2009). Določene raziskave nakazujejo, da je SA rezultat nizkega dopaminergičnega delovanja (Liebowitz idr., 1987 v Bell, Malizia in Nutt, 1999). S slikovno metodo PET-CT je bilo ugotovljeno, da imajo bolniki s SA nižjo gostoto dopaminergičnih privzemnih mest v primerjavi s kontrolno skupino in manjše število D₂ receptorskih vezavnih mest (Marcin in Nemeroff, 2003). Pri človeških študijah dopamina in njegovih metabolitov so ugotovili zmanjšano raven homovanilinske kisline v cerebrospinalni tekočini pri bolnikih s SA (Robinson, Hood, Bell in Nutt, 2006). Nevrobiološke študije SA so se osredotočile na vlogo noradrenalina, saj bolniki s SA zardevajo, imajo tremor, palpitacije in se potijo-vse to so znaki pretirane adrenergične aktivnosti (Li, Chokka in Tibbo, 2001). Bell idr. (1999) so

ugotovili, da lahko imajo bolniki s SA nepravilnosti v avtonomni reaktivnosti, ki se razlikuje od nepravilnostih pri drugih motnjah (npr. pri panični motnji) (Bell idr., 1999). Nekatere študije navajajo, da je za SA značilna disfunkcionalnost serotonergičnega sistema (Marcin in Nemeroff, 2003). Opravljene so bile genetske študije, ki v ospredje postavljajo serotonergični živčni prenos (Fink idr., 2009). Študija, ki so jo opravili Furmark idr. (2004) je preučevala aktivacijo amigdale med socialno provokativno situacijo v povezavi z afektivnimi ocenami in 5-HTT genetskimi variacijami. Posamezniki z eno ali dvema kopijama kratkega alela, so imeli povečane ravni z anksioznostjo povezanimi značilnostmi in povečan odziv desne amigdale na socialno anksiozne provokacije, v primerjavi s homozigoti za dolge alele. Zaključili so, da so 5-HTT genetske variacije povezane z resnostjo izraženih simptomov in amigdalino vzburjenostjo pri SA. Nekatere raziskave omenjajo vlogo glutamata in GABA pri SA. Pollack, Jensen, Simon, Kaufman in Renshaw (2008) v svoji študiji ugotavljajo, da imajo bolniki s SA oslABLJENO GABAERGIČNO in pretirano glutamatno delovanje. Alternativna teorija pravi, da je SA s stresom povezana motnja (Condren, O'Neill, Ryan, Barret in Thakore, 2001). Jedro motnje je endokrini reakcija pri ljudeh in živalih, kjer se, kot odgovor na stres aktivira hipotalamično-hipofizno-nadledvična os (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA), kar rezultira v povečanem izločanju kortizola (Axelrod in Reisine, 1984 v Condren idr., 2001). Elzinga, Spinhoven, Berretty, Jong in Roelofs (2010) so ugotovili, da je spolna zloraba v otroštvu povezana s povečano reaktivnostjo kortizola pri bolnikih s SA.

Opravljene so bile številne slikovne raziskave, ki so preučevale funkcijske korelate pri okrnjenem socialnem vedenju pri SA pacientih (Fink idr., 2009). Strukturne študije potrjujejo pomembnost amigdale pri SA (Fouche, van Der Wee, Roelofs in Stein, 2013). Amigdaloidni kompleks je struktura locirana globoko v temporalnem režnju in je ena izmed najpomembnejših komponent številnih emocionalnih procesov (Meyer in Quenzer, 2013). Poleg amigdale vključuje strukture limbičnega korteksa (inzulo in anteriorni cingulatni korteks (ACC)), hipotalamus in hipokampus (Meyer in Quenzer, 2013). Za amigdalo se domneva, da ima pomembno vlogo pri odgovoru na strah, kar je bilo dokazano v številnih funkcionalnih slikovnih študijah amigdaline aktivacije na čustva človeških obrazov (Stein in Stein, 2008). Moriss idr. (1998) so ugotovili povečano aktivnost v levi amigdali, levem pulvinarju, levi anteriorni inzuli in bilateralnem anteriornem cingulatnem girusu med opazovanjem jeznih obrazov. Povečana amigdalina aktivacija na jezne obraze je bila povezana z višjo ravno SA (Phan, Fitzgerald, Nathan in Tancer, 2006). Povečan srčni utrip in anticipatorna anksioznost sta bili povezani z večjim regionalnim krvnim pretokom v desnem dorzolateralnem prefrontalnem korteksu, levem inferiornem temporalnem korteksu, levi amigdaloidno-hipokampalni regiji (Tilffors, Furmark, Marteinsdottir in Fredrikson, 2002) in v desnem amigdaloidnem kompleksu pri bolnikih s SA (Tilffors idr., 2001). Amir, Klump, Elias, Bedwell, Yamasak in Miller (2005) so ugotovili povečano aktivacijo dorzalnega anteriornega cingulatnega korteksa (ACC) pri odzivu na gnusne obraze v

primerjavi z »nevtralnimi« obrazy pri bolnikih s SA. Raziskava, ki so jo izvedli Anteraper, Triantafyllou, Sayer, Hofmann, Gabrieli in Whitfield-Gabrieli (2014) je proučevala subkortikalne regije vpletene pri emocionalnem procesiranju (bazalne ganglje, amigdale, talamus, periakveduktalno sivino (PAG)). Ugotovili so povečano aktivnost na teh področjih pri bolnikih s SA. Povezljivost amigdale je bila povečana k suplementarnim motoričnim regijam, temporalnemu in okcipitalnemu korteksu in prefrontalnemu korteksu. Brühl, Delsignore, Komossa in Weidt (2014) so v metaanalizi razkrili hiperaktivacijo medialnih parietalnih in okcipitalnih regij in zmanjšano povezljivost med parietalnimi in limbičnimi ter izvršilnimi regijami pri bolnikih s SA.

Potreba po zdravljenju SA je bila prepoznana, vendar optimalne strategije zdravljenja še niso bile definirane (den Boyer, 2000). Med zdravili so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) prva izbira zdravljenja SA (Ballenger idr., 1998 v den Boyer, 2000), Izboljšanje simptomov SA je pokazal tudi venlafaksin, selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI). Neselektiven inhibitor monoamino oksidaze, fenelzin, je bolj potenten v primerjavi z zgornjima razredoma zdravil. Vendar je zaradi interakcij s prehrano in zdravili, omejen na bolnike, ki se ne odzivajo na antidepresive iz skupine SSRI ali antidepresive iz skupine SNRI. Drugi razredi zdravil, ki so se izkazali za uspešne pri zdravljenju SA, so benzodiazepini, antipsihotiki in alfa-2-delta ligandi (Canton, Scott in Glue, 2012). Benzodiazepini poleg številnih stranskih učinkov, zasvojenosti, pojava odtegnitvenega sindroma in relapsa anksioznih motenj celo povzročajo določene tipe anksioznosti (Cohen, 1995 v Anderluh, 2010). Zato se predpisujejo izključno za kratkotrajno zdravljenje anksioznih motenj, pri čemer je čas trajanja zdravljenja največ 2-4 tedne (Anderluh, 2010). Nefarmakološko zdravljenje SA vključuje učenje socialnih veščin (učenje osnovnih verbalnih in neverbalnih spretnosti, ki omogočajo učinkovito in udobno interakcijo z drugimi; ponavljanje in igra vlog z izpostavitvijo sta kritična elementa), vedenjsko terapijo (izhaja iz premise, da ponavljajoča se izpostavljenost ogrožajočim situacijam vodi do zmanjšanja anksioznosti zaradi habituacije), kognitivno terapijo (osredotoča se na odpravljanje iracionalnih misli in prepričanj, ki prispevajo k SA) in kognitivno-vedenjsko terapijo (KVT), ki velja za najboljši psihoterapevtski pristop pri obvladovanju SA in vključuje najboljše od vedenjske terapije in kognitivne terapije, z uporabo kognitivnega prestrukturiranja, simulacijo izpostavljanja in uporabo domačih nalog (Jefferson, 2001).

SA je s trenutnimi zdravili slabo nadzorovana, saj zgolj 30 % oseb okreva ali doseže remisijo, brez prisotnosti rezidualne simptomatologije (Blanco idr., 2002). Tako se pojavlja jasna potreba po razvoju novih zdravil za zdravljenje SA. V zadnjem obdobju se je povečalo zanimanje za raziskovanje konoplje v medicinske namene tudi na psihiatričnem področju. V tem kontekstu se zdi še posebej zanimiv fitokanabinoid kanabidiol, ki nima psihoaktivnih lastnosti, lahko pa deluje anksiolitično (Zuardi, Cosme, Graef in Guimaraes, 1993) in antipsihotično (Leweke idr., 2012). V svoji zaključni nalogi bom predstavila mehanizme in učinke anksiolitičnega delovanja kanabidiola. Pri tem se bom osredotočila na *in vitro* in *in*

vivo raziskave ter raziskave na ljudeh. Poskušala bom ugotoviti, ali se lahko kanabidiol uporablja kot potencialno varno in učinkovito terapevtsko sredstvo za zdravljenje SA.

2 KANABINOIDI

Kanabinoidi so v širšem pomenu snovi, ki se vežejo na kanabinoidne receptorje in preko te vezave povzročajo svoje učinke (Ferjan, Kržan, Lipnik-Štangelj, Žiberna, Stanovnik in Černe, 2015). Kanabinoidi so v osnovi derivati iz treh virov: a) fitokanabinoidi so kanabinoidne komponente rastlin *Cannabis sativa* ali *Cannabis indica*; b) endokanabinoidi so nevrottransmiterji producirani v možganih ali perifernih tkivih in delujejo na kanabinoidne receptorje; c) sintetični kanabinoidi, ki so sintetizirani v laboratoriju in so strukturno analogni fitokanabinoidom ali endokanabinoidom ter delujejo preko podobnih bioloških mehanizmov (Madras, 2015).

2.1 Fitokanabinoidi

Konoplja se zaradi svojih mehanskih še bolj pa zaradi psihoaktivnih lastnosti, uporablja že stoletja, v medicinske namene pa že od antike naprej (Ferjan idr., 2015). Z odkritjem endogenega kanabinoidnega sistema in kloniranjem kanabinoidnih receptorjev v devetdesetih letih prejšnjega stoletja se je povečalo zanimanje za raziskovanje učinkov konoplje in kanabinoidov (Mele in Drevenšek, 2015). Iz konoplje so identificirali najmanj 85 aktivnih snovi, kanabinoidov (Ferjan idr., 2015), pa tudi več kot 400 drugih spojin (Mele in Drevenšek, 2015). Eno najpomembnejših in najbolj prisotnih psihoaktivnih učinkovin konoplje, delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), so izolirali v sredini 60 let prejšnjega stoletja, gen za kanabinoidni receptor pa so odkrili leta 1988 (Gaoni in Mechoulam, 1964; Matsuda idr., 1990 v Mele in Drevenšek, 2015). Glavni kanabinoidi v konoplji poleg THC so kanabidiol (CBD), kanabigerol (CBG), kanabinol (CBN) in kanabidivarin (CBDV) (Mele in Drevenšek, 2015). Za razliko od THC-ja vsi naštetih ne sprožajo psihoaktivnih učinkov. Tetrahidrokanabivarin (THCV) ima glede na THC komaj zaznavno psihoaktivno delovanje (Brenneisen, 2007 v Mele in Drevenšek, 2015).

2.2 Sintetski kanabinoidi

Sintetski kanabinoidi so kemijsko heterogena skupina spojin, ki so jih razvili v raziskovalne namene, in sicer za preučevanje endokanabinoidnega sistema in kot potencialna zdravila, vendar njihova toksičnost ni bila nikoli ustrezno preizkušena (Ferjan idr., 2015). Sintetski kanabinoidi imajo interakcije s CB₁ in CB₂ kanabinoidnimi receptorji in izzovejo kanabimimetične učinke, podobne THC-ju, primarnemu psihoaktivnemu derivatu konoplje (Wiley idr., 2013b v Castaneto, Gorellck, Dessrosiers, Hartman, Pirard in Huestis, 2014). Obstaja veliko število različnih sintetičnih učinkovin in veliko njih, še ni bilo formalno identificiranih v sintetičnih izdelkih iz konoplje (Winstock in Barratt, 2013). *In vitro* in *in vivo* živalske študije so pokazale, da so sintetični kanabinoidi 2-100 krat bolj potentni v primerjavi s THC-jem, vključujoč analgetične, antikonvulzivne, protivnetne in

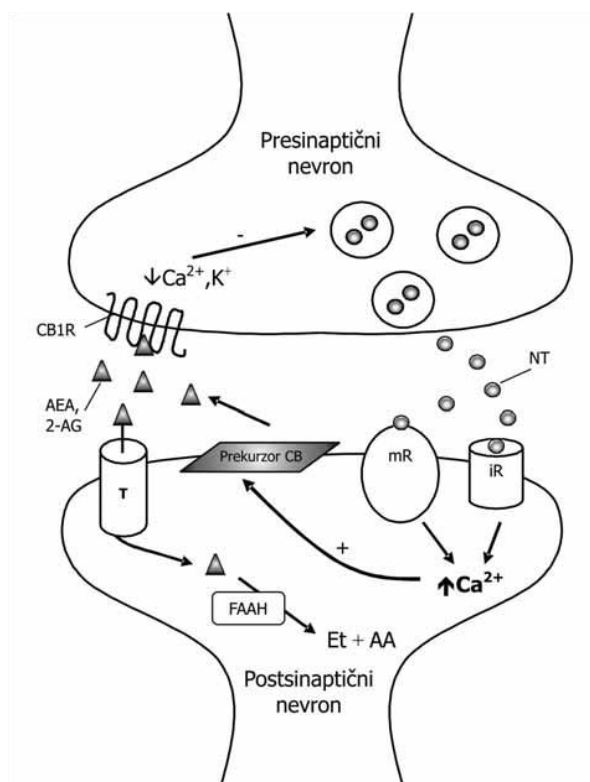
protitumorske učinke. Sintetični kanabinoidi povzročijo psihološke in psihoaktivne učinke, podobne THC-ju, vendar z večjo intenziteto, kar pogosto rezultira v zdravniški in psihiatrični nujni pomoči. Stranski učinki pri ljudeh vključujejo slabost in bruhanje, kratko sapo ali depresijo dihanja, hipertenzijo, tahikardijo, bolečino v prsih, trzanje mišic, akutno ledvično odpoved, anksioznost, agitacijo, psihozo, suicidalno ideacijo in kognitivne primanjkljaje (Castaneto idr., 2014).

2.3 Endogeni kanabinoidni sistem

Endogeni kanabinoidni sistem (endokanabinoidni sistem) je retrogradni lipidni obveščevalni sistem, za katerega se domneva, da je regulator številnih fizioloških funkcij v živčnem sistemu (Piomelli, 2003). Endokanabinoidni sistem je vključen v regulacijo številnih osrednjih in perifernih procesov (Fernandez-Ruiz, Bettendero, Hernandez in Ramos, 2000; Wilson in Nicoll, 2001; Di Marzo idr., 2001; Giuffrida in Piomelli, 2000; De Petrocellis, Melck, Bisogno in Di Marzo v Lopez-Rodriquez idr., 2003), kot so antinocicepcija, možganski razvoj, retrogradna nevronska komunikacija, spomin, apetit, psihomotorični nadzor, kardiovaskularna in imunska regulacija in celična proliferacija. Endokanabinoidni sistem vključuje endogene kanabinoide (endokanabinoide), kanabinoidne receptorje in encime, vključene v sintezo, in razgradnjo endokanabinoidov (Lu in Mackie, 2016).

Endokanabinoidni sistem vključuje dva trenutno identificirana receptorja, in sicer osrednji kanabinoidni podtip 1 receptor CB₁ (Matsuda, Lolait, Brownstein, Young in Bonner, 1990 v Lopez-Rodriquez idr., 2013) in periferni kanabinoidni podtip 2 receptor (CB₂) (Munro, Thomas in Abu-Shaar, 1993 v Lopez-Rodriquez idr., 2003). Identifikaciji endokanabinoidnih receptorjev je sledila detekcija endogenih ligandov za te receptorje, ki so jih poimenovali endokanabinoidi (Grotenhermen, 2004). Najbolj preučena predstavnika endokanabinoidov sta arahidoniletanolamid (anandamid, AEA) in 2-arahidonilglicerol (2-AG), ki nastajata v telesu po potrebi in se praviloma ne shranjujeta v zalogah. Pred kratkim so to hipotezo ovrgli, saj se je anandamid kopičil v nekaterih celicah (Oddi idr., 2008 v Ferjan idr., 2015). Intrinzični učinki endokanabinoidov se med seboj razlikujejo- 2AG je agonist z visoko afiniteto za CB₁ receptor in CB₂ receptor, medtem ko ima anandamid nizko afiniteto za CB₁ receptor in zelo nizko afiniteto za CB₂ receptor (Gonsiorek, Lunn, Fan, Narula, Lundell in Hipkin, 2000; Luk idr., 2004 v Lu in Mackie, 2016). V primerjavi s klasičnimi nevrottransmitterji, so endokanabinoidi preveč topni v maščobah, da bi bili shranjeni v veziklih, saj bi zlahka prehajali membrano vezikla. Trenutni dokazi kažejo, da se te substance sintetizirajo in sproščajo po potrebi (Meyer in Quenzer, 2013), ob prisotnosti dražljaja (Grotenhermen, 2004). Sinteza endokanabinoidov poteka po več vzporednih poteh, pri katerih so udeleženi različni encimi (fosfolipaza D, fosfolipaza C, alfa, beta hidrolaza 4 in različne fosfataze) (Ferjan idr., 2015). Prekurzor za sintezo anandamida je membranski fosfolipid N-arahidonilfosfatidiletanolamin, ki ga fosfolipaza D hidrolizira v anandamid

(Štempelj in Ferjan, 2006). V nevronih sproži sintezo anandamida vezava neurotransmitterja, ki se sprosti iz presinaptičnega nevrona, na ustrezni ionotropni ali metabotropni receptor na postsinaptičnem nevronu. To sproži dvig koncentracije citosolnih prostih ionov kalcija v postsinaptičnem nevronu, kar je dražljaj za sintezo in sproščanje endokanabinoidov iz njihovega prekursorja v membrani (Štempelj in Ferjan, 2006). Za endokanabinoide je značilno, da igrajo vlogo pri retrogradnem signaliziranju med nevroni (Fonseca, Costa, Almada, Correia-da-Silva in Teixeira, 2011 v Ferjan idr., 2015). To pomeni, da signal namesto v smeri iz presinaptičnega nevrona do postsinaptičnega nevrona potuje v obratni smeri. V sinaptično špranjo se sprostijo iz postsinaptičnega nevrona in delujejo na presinaptične živčne končiče (Ferjan idr., 2015). Končni učinek pa je odvisen od tipa nevrona, ki ga je endokanabinoid zavrl (Ferjan idr., 2015). Po sprostitvi so hitro deaktivirani s privzemom v celico in metabolizirani (Grotenhermen, 2004). Terminacija bioloških učinkov anandamida poteka v dveh stopnjah. V prvi stopnji potuje anandamid nazaj v celico, v drugi stopnji pa se razgradi z encimsko hidrolizo s pomočjo encima FAAH (ang. *fatty acid amide hydrolase*, FAAH). Glede na to, da je anandamid lifofilna spojina, lahko potuje v celico s pasivno difuzijo v smeri koncentracijskega gradienta. Transport anandamida v celico omogoča tudi selektivni prenašalec, imenovan AMT (ang. *anandamide membrane transporter*, AMT), ki se nahaja v plazemski membrani in deluje reverzibilno (Štempelj in Ferjan, 2006).



Slika 2.01. Prikaz retrogradne modulacije sproščanja neurotransmiterjev (povzeto po Štempelj in Ferjan, 2006).

Endokanabinoidi se vežejo in aktivirajo vsaj dva receptorja- CB₁ in CB₂ receptor (McAllister in Glass, 2002). Oba tipa receptorjev, CB₁ in CB₂ pripadata družini 7-transmembranskih receptorjev, sklopljenih z regulatornim proteinom G (Mele in Drevenšek, 2015). Aktivacija CB₁ ali CB₂ receptorjev ima raznolike posledice na celično fiziologijo, vključujoč sinaptično delovanje, transkripcijo genov in celično gibljivost (Lu in Mackie, 2016). Aktivirani CB₁ receptorji inhibirajo napetostno odvisne kalcijeve kanale, odpirajo K⁺ kanale, inhibirajo aktivnost adenilatne ciklaze, kar se kaže z zmanjšanjem koncentracije cikličnega adenozinmonofosfata (ang. *cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) in stimulirajo kinaze, ki fosforilirajo tirozinske, serinske in treoninske rezidualne v proteinih. Vsak od teh mehanizmov prispeva k drugačni vlogi CB₁ receptorjev pri bioloških odzivih (Piomelli, 2003). Zaradi povečane difuzije kalijevih ionov iz celice se zmanjša depolarizacija presinaptične membrane (Štempelj in Ferjan, 2006). Posledica je inhibicija sproščanja neurotransmiterjev, kot so glutamat, dopamin in gama-aminomaslena kislina (GABA), ki imajo fiziološke učinke pri procesih, kot so učenje, gibanje in spomin (Guzman, 2003; Lopez-Rodriguez idr., 2003; Day idr., 2001 v Štempelj in Ferjan, 2006).

Prvi kanabinoidni receptor CB₁ je bil odkrit in kloniran na osnovi njegovega odziva na THC in sorodne sintetične analoge. THC je primarni psihoaktivni derivat v marihuani (kanabisu) in od tu njegovo ime »kanabinoidni« receptor (Console-Bram, Marcu in Abood, 2012). CB₁ receptorji so izraženi v centralnem živčnem sistemu (Lu in Mackie, 2016) in perifernih tkivih (Madras, 2015). V najvišjih koncentracijah se nahaja v specifičnih možganskih področjih, kot so sprednji možganski režnj, bazalni gangliji, hipokampus in mali možgani, ki nadzirajo užitek, gibanje, učenje in spomin ter bolečino (Freund, Katona, Piomelli, 2003; Mele in Drevenšek, 2015). Receptorji CB₁ v hipokampusu modulirajo razpoloženje in preko aktivnosti v hipokampusu in prednjem možganskem režnju vplivajo na mnoge elemente kognicije, vključno s koncentracijo, procesiranjem kratkoročnega spomina in procesiranjem pozornosti (Iversen, 2003; Carter in Ugalde, 2004 in Hall, 2009 v Mele in Drevenšek, 2015). Le možgansko deblo ne vsebuje receptorjev CB₁ in tako kanabinoidi ne vplivajo na avtonomne centre, ne glede na zaužito količino, kar pojasnjuje, da doslej ni še nihče poročal o smrti zaradi predoziranja (Bostwick, 2012 v Mele in Drevenšek, 2015).

Funkcija CB₂ receptorjev je povezana s CB₁ receptorjem, čeprav proteinska sekvenca kaže zgolj 44 % homologijo (Munro, Thomas in Abu-Shaar, 1993 v Iannotti, Di Marzo in Petrosino, 2016). V primerjavi s CB₁ receptorji je njihova raven v možganih zelo majhna in raziskave kažejo, da je njihova ekspresija omejena specifično na nevronske celice in postane razširjena v aktiviranih mikroglia celicah in astrocitih (Demuth in Molleman, 2006; Stella, 2010 v Iannotti idr., 2016). CB₂ receptorji so zelo razširjeni v celicah odgovornih za imunski sistem, kot so monociti, makrofagi ter B- in T-celice (Matias in Di Marzo, 2007; Staiano idr., 2015 v Iannotti idr., 2016). CB₂ receptorji so prav tako prisotni v perifernih organih in tipih celic odgovornih za imunski odziv, vključujoč vranico, mandlje, timus, žleze, mastocite in keratinocite, kot tudi gastrointestinalni sistem (Iannotti idr., 2016). Selektivne CB₂

receptorske agoniste tako intenzivno proučujejo kot tarče, za terapevtsko uporabo kanabinoidov, med drugim analgetsko, protivnetno in antineoplastično delovanje (Hanus idr., 1999; Sanchez idr., 2001 v Grotenhermen, 2004).

V zadnjih letih so študije predpostavljale, da obstajajo še drugi kanabinoidni receptorji (Ryberg, Larsson, Sjörgen, Hjorth, Hermansson, Leonova idr., 2007). Ryberg idr. (2007) so ugotovili, da je GPR55 z G proteinom sklopljeni receptor novi kanabinoidni receptor, ki ga lahko modulirajo endogeni, rastlinski in sintetični kanabinoidni ligandi in je lahko kandidat za enega izmed receptorjev, ki ne vključujejo CB₁/CB₂ receptor. Receptorji TRVP1 (ang. *Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*, vaniloidni receptor) so vpleteni v uravnavanje telesne temperature in prenos bolečinskih signalov (Costa, Giagnoni, Franke, Trovato in Colleoni, 2004; Wang, Cao, Liu in Liu v Ferjan idr., 2015).

2.3.1 Endogeni kanabinoidni sistem pri SA

Endogeni kanabinoidni sistem je zelo razširjen v centralnem živčnem sistemu, kljub temu pa je njegova aktivnost zelo specifična in lokalizirana (Lutz, Marsicano, Maldonado in Hillard, 2015). Vse pomembne komponente nevronskega omrežja, ki so udeležene v reguliranju anksioznosti, kot so prefrontalni korteks, hipokampus, amigdala in hipotalamus, so bogata s CB₁ in CB₂ receptorji (Karhson, Hardan in Parker, 2016). CB₁ receptorji so izraženi na celičnih telescih, dendritih in aksonih (Tsou, Brown, Sanudo-Pena, Mackie in Walker, 1998). CB₁ receptorji se pretežno nahajajo na sinapsah dveh nasprotujočih si nevronih, na inhibitornih GABAergičnih in ekscitatornih glutamatnih nevronih (Häring, Kaiser, Monroy in Lutz, 2011). Razvoj mišk brez CB₁ receptorja predstavlja orodje za ocenjevanje fiziološke vloge endokanabinoidnega sistema, še posebej njegove vloge pri regulaciji anksioznosti (Viveros, Marco in File, 2005). Miške z izbitim genom za CB₁ receptor v kortikalnih GABAergičnih nevronih so pokazale povečano raziskovalno vedenje, medtem ko je delecija gena za CB₁ receptor v glutamatnih nevronih rezultirala v zmanjšanem raziskovalnem vedenju (Lafenetre in Marsicano, 2009; Häring idr., 2011). Povečano raziskovalno vedenje ob odsotnosti CB₁ receptorja v GABAergičnih nevronov v prednjih možganih lahko interpretiramo kot zmanjšanje anksioznosti ali neofobično vedenje (Lutz idr., 2015). Ruehle idr. (2013) so pokazali, da je ponovna ekspresija v CB₁ kortikalnih glutamatnih nevronih zadostna, da skoraj popolnoma obnovi anksioznosti podobno vedenje pri miškah, ki so brez CB₁ izražnosti v vseh celicah telesa, razen v kortikalnih glutamatnih nevronih. Urigüen, Perez-Rial, Ledent, Palomo in Manzanares (2004) so v svoji raziskavi ugotovili, da miši brez CB₁ receptorja kažejo anksiozno vedenje, nepravilnosti v HPA osi, hipersenzitivnost na stres in oslajeno delovanje anksiolitičnih zdravil, kot sta bromazepam in buspiron.

Endokanabinoidno signaliziranje, kot je zaviranje anandamidne hidrolize z inhibicijo FAAH, je prav tako rezultiralo v anksiolitičnem odzivu (Kathuria idr., 2003; Gobbi idr.,

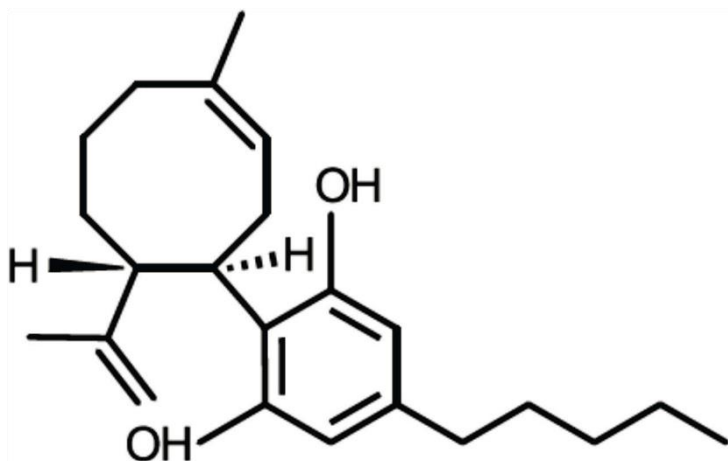
2005). AM404 inhibira privzem anandamidov v podganjih možganskih nevronih in astrocitih (Beltramo, Stella, Calignano, Lin, Makriyannis in Piomelli, 1997). Ta inhibitor poveča preko CB₁ receptorja posredovane učinke anandamidov brez neposredne aktivacije kanabinoidnih receptorjev (Beltramo idr., 1997). AM404 poveča z anandamidi izzvano inhibicijo adenilatno ciklazne aktivnosti v kortikalnih nevronih (Beltramo idr., 1997; Freund, Katona in Piomelli, 2003), okrepi presinaptično inhibicijo sproščanja GABE, povzročeno z anandamidi v srednjemožganskem PAG (Vaughan, Connor, Bagley in Christie, 2000 v Freund idr., 2003) in posnema učinke kanabinoidnih agonistov na hipokampalno depolarizacijo, povzročeno z zaviranjem inhibicije (Wilson in Nicoll, 2001 v Freund idr., 2003). Dejstvo, da kanabinoidni antagonist SR141716 prepreči te učinke, kaže na to, da AM404 deluje tako, da prepreči anandamidno inaktivacijo in poveča njene interakcije s kanabinoidnimi receptorji. AM404 je lahko transportiran v celico (Piomelli idr., 1999 v Freund idr., 2003), kjer lahko doseže ravni, ki so zadostne, da inhibirajo anandamidno degradacijo s FAAH (Jarrahian, Manna, Edgemond, Campbell in Hillard, 2000 v Freund idr., 2003). Moreira, Aguiar in Guimaraes (2007) so proučevali, ali bo aktivacija CB₁ receptorja v dorzolateralni periakveduktalni sivini (ang. *dorsolateral periaqueductal gray*, dlPAG) zmanjšala anksiozno vedenje. Podganam so v dlPAG injicirali endogeni kanabinoid anandamid, inhibitor anandamidnega transporterja (AM404), anandamidni analog ACEA ali CB₁ receptorski antagonist AM251 in jih izpostavili privzdignjenemu plus labirintu. Anandamid in ACEA sta povzročila anksiolitičen učinek, z zvonasto oblikovano učinek-odgovor krivuljo, kjer so se višji odmerki izkazali za neučinkovite. Anandamidni anksiolitični učinek je bil potenciran z AM404 in preprečen z AM251. Ta raziskava je ugotovila, da je lahko dlPAG področje za anksiolitičen učinek, ki je posredovan preko CB₁ receptorskih agonistov.

Litvin, Phan, Hill, Pfaff in McEwen (2013) so raziskovali vlogo CB₁ receptorja pri SA in spominu. Za potrebe študije so ustvarili miške z izbitimi geni za CB₁ receptor, ki so jim sistematično vnesli CB₁ antagonist (AM251; 5 mg/kg); pri tem jih je zanimal njegov vpliv na SA v socialni raziskovalni paradigmi in na socialni spomin pri socialnem diskriminacijskem testu. Rezultati so pokazali, da je vnos akutnega odmerka AM251 rezultirala v izraženem anksioznem vedenju pri miškah z izbitim genom za CB₁ receptor in pri divjem tipu. Ko so primerjali miške z izbitim genom z divjimi tipi, so miške z izbitim genom kazale aktivne in pasivne strategije spoprijemanja, kot so povečano izogibanje, zmrzovanje in tvegano vedenje, kar se vse sklada z anksioznostjo. Miške z izbitim genom za CB₁ receptor, ki so jim vnesli CB₁ antagonist, so pokazale povečano raven socialnega spomina v primerjavi s kontrolno skupino. Ti rezultati potrjujejo vlogo CB₁ receptorja pri regulaciji SA, spomina in vzburjenja (Litvin idr., 2013).

3 TERAPEVTSKI POTENCIAL CBD-JA PRI SA

3.1 Splošna farmakologija CBD-ja

CBD je najpomembnejši nepsihoaktivni fitokanabinoid prisoten v *Cannabis sativi* in predstavlja 40 % njenega ekstrakta (Campos, Moreira, Gomes, Del Bel in Guimaraes, 2012). CBD je prvič izoliral Adams leta 1940 (Adams, Hunt in Clark, 1940 v Bergamaschi, Costa Queiroz, Crippa in Zuardi, 2011a) in njegova struktura je bila definirana 23 let kasneje (Mechoulam in Shvo, 1963 v Bergamaschi idr., 2011a). V primerjavi s THC-jem ni toksičen, ampak ima številne pozitivne farmakološke učinke (Iffland in Grotenhermen, 2017). Po rezultatih raziskav zmanjšuje anksioznost in druge neprijetne fiziološke učinke THC, deluje nevroprotektivno, analgetično, antiemetično, spazmolitično in protivnetno (Zuardi idr., 1982; Hampson idr., 1998; Karst idr., 2003; Vaughan in Christie, 2000; Rock idr., 2012; Leusink idr., 2012; Malfait idr., 2000 v Mele in Drevenšek, 2015).



Slika 3.01. Strukturna formula CBD-ja (povzeto po Schier idr., 2014).

Obstajajo številni mehanizmi, ki so vpleteni v delovanje CBD-ja: aktivacija TRPV1 kanalov, inhibicija privzema in metabolizem endokanabinoida anandamida, inhibicija privzema adenoze, GPR55 antagonizem, PPAR γ in 5-HT $_{1A}$ receptorski agonizem, povečanje znotrajceličnega Ca $^{2+}$, antioksidativni učinki (Breuer idr., 2016). Ugotovitve na področju psihiatrije, da CBD zmanjša psihomimetske in anksiogene učinke povzročene z visokimi odmerki THC-ja pri ljudeh, so vodile do predpostavke, da lahko to zdravilo poseduje antipsihotične in anksiolitične značilnosti (Zuardi, Shirakawa, Finkelfarb in Karniol 1982; Breuer idr., 2016). Številne študije ugotavljajo, da je CBD dobro toleriran in varen pri ljudeh pri visokih odmerkih in pri kronični uporabi (Zuardi idr., 2011). Pregled 132 člankov, ki so jih opravili Bergamaschi idr. (2011, v Iffland in Grotenhermen, 2017) so opisali varnostni profil CBD-ja in omenili naslednje značilnosti: ni bilo povzročene katepsije in fiziološki parametri niso bili okrnjeni (srčni utrip, krvni tlak, telesna temperatura). Niso zaznali

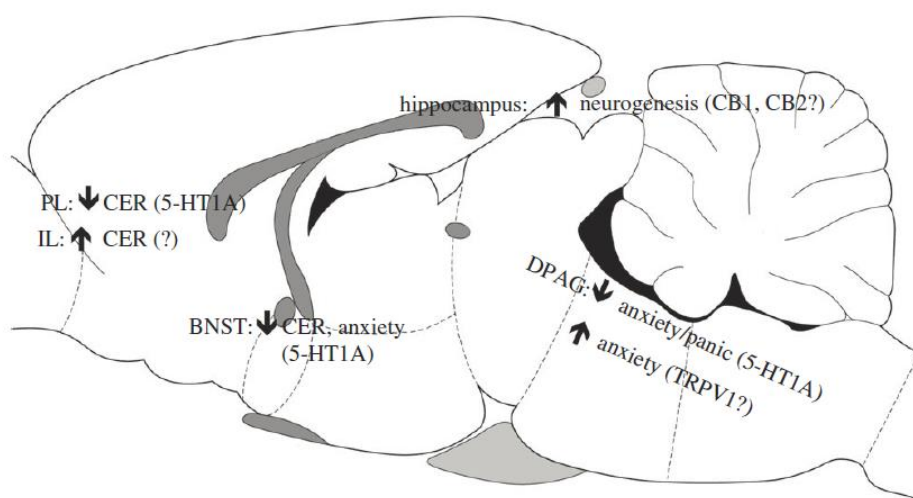
učinkov na psihološko in psihomotorično delovanje. Podobno so ugotovili za gastrointestinalni trakt, vnos hrane in odsotnost toksičnosti za netransformirane celice. Kronična uporaba pri velikih odmerkih tja do 1500 mg na dan se je izkazala kot dobro tolerirana pri ljudeh (Iffland in Grotenhermen, 2017). Študije *in vitro* in *in vivo* so pokazale potencialne interakcije povezane z metabolizmom zdravil, citotoksičnost in zmanjšano receptorsko aktivnost (Zuardi idr., 2011). Opravljenih bi moglo biti več študij na ljudeh, da bi lahko ugotovili, ali se podobni učinki pojavljajo tudi pri ljudeh. V takih študijah bi moglo biti zajetih večje število ljudi, da bi lahko analizirali dolgoročne varnostne vidike in možne interakcije CBD-ja z drugimi substancami (Iffland in Grotenhermen, 2017). Zadnji obširni pregledi kažejo, da je ta komponenta ena izmed najbolj obetavnih terapevtskih orodij za zdravljenje številnih motenj (Campos idr., 2012).

3.2 Anksiolitični učinki CBD-ja povezani z njegovim delovanjem na različne možganske regije

Slikovne študije kažejo, da CBD spreminja aktivnost možganskih regij, vpletenih v kontrolo emocionalnih procesov (Campos idr., 2012). Fusar-Poli idr. (2009) so raziskovali vpliv CBD-ja na regionalno možgansko delovanje med emocionalnim procesiranjem. Ugotovili so, da CBD zmanjša krvni pretok v amigdali in v anteriornem in posteriornem cingulatnem korteksu med procesiranjem grozljivih obrazov (Fusar-Poli idr. 2009). Zmanjšanje amigdalinih in anteriornih cingulatnih odzivov je koreliralo s sočasnim zmanjšanjem elektrodermalnih odzivov, kar je konsistentno z vedenjskimi dokazi anksiolitičnega delovanja CBD-ja (Fusar-Poli idr., 2009). Fusar-Poli idr. (2010) so ugotovili, da CBD oslabi povezljivost med prefrontalnimi in subkortikalnimi področji. V skladu s predhodnimi ugotovitvami so opazili, da CBD povzroči Fos imunoreaktivnost (Fos je proteinski produkt gena *c-fos*) v prefrontalnem korteksu. Crippa idr. (2004) so opazovali učinke CBD-ja na regionalni krvni pretok. Ugotovili so, da CBD v primerjavi s placebo skupino zmanjša aktivnost v levem amigdalno-hipokampalnem kompleksu in posteriornem cingulatnem korteksu ter s tem potrdili anksiolitičen učinek CBD-ja, ki je povezan z njegovim delovanjem na limbična in paralimbična področja v možganih.

Te klinične ugotovitve se skladajo z ugotovitvami študij, opravljenih na glodavcih, kjer so uporabili vnos v možganska področja, povezana z anksioznostjo ali paničnimi odzivi (Campos idr., 2012). Injiciranje CBD-ja v dorzolateralno periakveduktalno sivino (dIPAG) je povzročilo anksiolitične učinke pri privzdignjenem plus labirintu z zvonasto oblikovano odmerek-odziv krivuljo (Campos in Guimaraes, 2008), pri Voglovem testu konflikta (Campos in Guimaraes, 2008), pri privzdignjenem t labirintu in pri izpostavljenosti podgan električnemu šoku, pri čemer so bile elektrode implementirane v dIPAG (Soares, Campos, Borteli, Zangrossi, Guimaraes in Zuardi, 2010). Mikroinjiciranje CBD-ja v dIPAG pri privzdignjenem t labirintu je zmanjšalo inhibitorno izogibanje, kar je potrdilo njegov

anksiolitični učinek in inhibiralo odziv pobega, s čimer je bil potrjen njegov paniolitični učinek (Soares idr., 2010). Sistematičen vnos CBD-ja v medialni prefrontalni korteks je zmanjšala kontekstualni strah pri testu kontekstualnega kondicioniranega strahu (Lemos, Resstel in Guimaraes, 2009; Fogaca, Campos in Guimaraes, 2014) in zmanjšanje povezane c-Fos ekspresije v prefrontalnem korteksu (Lemos idr., 2010) ter povzročila anksiolitičen učinek (Fogaca idr., 2014). Vnos CBD-ja v spodnje jedro terminalne strije (ang. *bed nucleus of the stria terminalis*, BNST) je rezultiral v zmanjšanem strahu pri testu kontekstualnega kondicioniranega strahu (Gomes, Reis, Alves, Correa, Guimaraes in Resstel, 2011a), povečanem eksploratornem vedenju pri privzdignjenem plus labirintu in povečanem kazenskem oblizovanju pri Voglovem testu konflikta (Gomes, Resstel in Guimares, 2011b). Injiciranje CBD-ja v je zmanjšalo c-Fos ekspresijo v BNST (Lemos idr., 2010). Mikroinjiciranje CBD-ja v centralno jedro amigdale je povečalo preživet čas v centru arene pri testu odprtega polja, povečalo čas preživet v odprtih krakih, in zmanjšano frekvenco vstopov v zaprte krake pri testu privzdignjenega plus labirinta, s čimer je bil potrjen njegov anksiolitični učinek (Hsiao, Yi, Li in Chang, 2011).



Slika 3.02. Prikaz potencialnih možganskih regij in mehanizmi CBD učinkov na anksioznost (povzeto po Campos idr., 2012).

3.3 Pregled *in vitro* in *in vivo* raziskav učinkov CBD-ja na anksioznost

3.3.1 Učinki CBD-ja povezani z njegovim delovanjem na endokanabinoidni sistem

CBD ima nizko afiniteto za oba kanabinoidna CB₁ in CB₂ receptorja (Thomas, Baillie, Phillips, Razdan, Ross in Pertwee, 2007). Thomas idr. (2007) so z raziskavami *in vitro* ugotovili, da je CBD zelo potenten antagonist CB₁ in CB₂ receptorskih agonistov in da je ta antagonizem po naravi nekompetativen. Nekatere raziskave *in vivo* so pokazale, da so številni učinki CBD-ja odsotni pri miškah z izbitim genom za CB₁ receptor (Wolf idr., 2010), kar kaže na to, da lahko CBD deluje kot posredni agonist (Zlebnik in Cheen, 2016). Ta ugotovitev je podprta z dokazi, da CBD inhibira FAAH in transporter ponovnega privzema anadamidov, kar se kaže v povečani ravni anandamidov (Bisogno idr., 2001).

Bitencourt, Pamplona in Takahashi (2008) so raziskovali učinke endokanabinoidnega inhibitorja privzema/metabolizma AM404 in CBD na izginjanje kontekstualnih spominih strahu pri podganah. Tako AM404 kot tudi CBD sta povzročila anti-anksiogene učinke pri strahu potenciranemu plus labirint testu in potrdili, da je CBD potencialno farmakološko orodje, ki lahko zmanjša anksiozene učinke stresa in prispeva k izginjanju spominov, povezanih s strahom. Stern, Gazarini, Takahashi, Guimaraes in Bertoglio (2012) so v študiji ugotovili, da ima CBD moteč učinek na nedavne in starejše kontekstualne spomine z blokado njihove rekonsolidacije, kar se kaže v dolgem obdobju slabitve zmrzovanja. Ta učinek CBD-ja je bil časovno specifičen in odvisen tako od spominske reaktivacije kot tudi aktivacije CB₁ receptorja. Stern idr. (2012) so potrdili, da ima CBD klinični potencial pri zmanjševanju negativne valence, povezane z emocionalnimi spomini. Do Monte, Souza, Bitencourt, Kroon in Takahashi (2013) so ugotovili, da ponavljajoče se mikroinjiciranje CBD-ja v infralimbčni korteks olajša izginjanje strahu, kar se kaže z zmanjšano ravno zmrzovanja. Sistematičen vnos CB₁ receptorskega antagonista rimonabanta blokira učinke infralimbčnega CBD, kar kaže na to, da CBD deluje preko CB₁ receptorja in tako prispeva k izginjanju strahu. Raziskovalci so potrdili potencialno uporabo CBD-ja pri terapijah, ki temeljijo na izginjanju averzivnih spominov pri ljudeh. CBD zmanjša FAAH in poveča ekspresijo glikogen sintaze kinaze 3 beta (ang. *glycogen synthase kinase 3 beta*, GSK3 β) pri živalih, ki doživljajo stres, kar je bilo zmanjšano z AM630. Ti rezultati dokazujejo, da CBD prepreči vedenjske učinke kroničnega nepredvidljivega stresa, verjetno zaradi olajšanja živčnega prenosa in posledične CB₁/CB₂ receptorske aktivacije, kar lahko zaposli znotrajcelične/sinaptične proteine, ki so vpleteni v nevrogenezo in dendritično remodeliranje (Fogaca, Campos, Coelho, Duman in Guimaraes, 2018).

3.3.2 Učinki CBD-ja povezani z njegovim delovanjem na 5-HT_{1A} receptor

Za serotoninski 5-HT_{1A} receptor se domneva, da ima pomembno vlogo pri etiologiji anksioznih motenj. Podpora tej domnevi izhaja iz dejstva, da delni 5-HT_{1A} receptorski agonisti delujejo anksiolitično (Akimova, Lanzenberger in Kasper, 2009). Lanzenberger idr. (2007) so primerjali 5-HT_{1A} receptorska vezavna mesta pri moških bolnikih s SA in zdravo kontrolno skupino. SA bolniki so imeli nižje število 5-HT_{1A} receptorskih vezavnih mest v mesiofrontalnih področjih, amigdali in inzuli v primerjavi z zdravo kontrolno skupino (Lanzenberger idr., 2007). Buspiron je azaspiron, ki lahko deluje, kot polni agonist 5-HT_{1A} avoreceptorjev in delni agonist postsinaptičnih 5-HT_{1A} receptorjev in je lahko pri višjih odmerkih učinkovit pri zdravljenju SA (Blanco idr., 2013). Obstajajo številni dokazi vpletenosti serotonergičnega sistema v anksiolitično delovanje CBD-ja (Schier idr., 2012). Raziskava *in vivo* je pokazala, da lahko CBD deluje kot alosterični modulator 5-HT_{1A} receptorskega signaliziranja (Rock idr., 2012).

Russo, Burnett, Hall in Parker (2005) so ugotovili, da lahko CBD zamenja agonist 3H8-OH-DPAT iz kloniranega 5-HT_{1A} človeškega receptorja. CBD lahko deluje kot agonist človeškega 5-HT_{1A} receptorja na dva različna načina. CBD poveča 35SGTP γ S vezavo pri tem z G proteinom sklopljenim receptorjem na podoben način, kot to počne serotonin. CBD in serotonin lahko v tem z G proteinom sklopljenim receptorskim sistemom, ki je negativno povezan s cAMP proizvodnjo, zmanjšata koncentracijo cAMP. Študija *in vitro* je ugotovila, da je CBD soliden agonist človeškega 5-HT_{1A} receptorja.

Campos in Guimaraes (2008) sta v *in vivo* raziskavi proučevala možnost, ali je dIPAG eno izmed področjih odgovornih za anksiolitično delovanje CBD-ja. Podganam, ki so imele vstavljene kanile v dIPAG, sta izpostavila privzdignjenemu plus labirintu in Voglovemu testu konflikta. Rezultati so pokazali, da CBD injiciran v dIPAG povzroči anksiolitične učinke pri testu privzdignjenega labirinta, in sicer z zvonasto oblikovano odmerek-učinek krivuljo. Anksiolitični učinek je bil potrjen tudi pri Voglovemu testu konflikta. Ta učinek je bil izničen z WAY100635, 5-HT_{1A} receptorskim antagonistom, ne pa z AM251, agonistom CB₁ receptorja. Ti rezultati kažejo, da lahko sistemski vnos CBD-ja aktivira 5-HT_{1A} receptor v dIPAG, kar je lahko eden izmed opaženih anksiolitičnih učinkov CBD-ja. Gomes idr. (2011a) so v *in vivo* študiji raziskovali ali bo vnos CBD-ja v BNST podgan zmanjšala izražanje kontekstualno kondicioniranega strahu, in ali bo ta učinek vključeval 5-HT_{1A} receptorsko aktivacijo. Pri prvem poskusu so podganam vstavili kanile v BNST in jih izpostavili 10 minutni seansi kondicioniranja (6 elektrošokom, 1.5 Ma/3 s). Po 24 urah so izmerili zmrzovanje in kardiovaskularne odzive (povprečen arterijski tlak in srčni utrip). CBD (15,30, 60 nmol) ali placebo sta bila vnešena 10 minut pred ponovno izpostavitvijo averzivnemu kontekstu. Drugi poskus je bil podoben prvemu s to razliko, da so živali prejele 5-HT_{1A} receptorski antagonist WAY100635 (0.37 nmol) 5 minut pred CBD (30 nmol) tretmajem. Rezultati so pokazali, da je tretma s CBD-jem (30 ali 60 nmol) zmanjšal

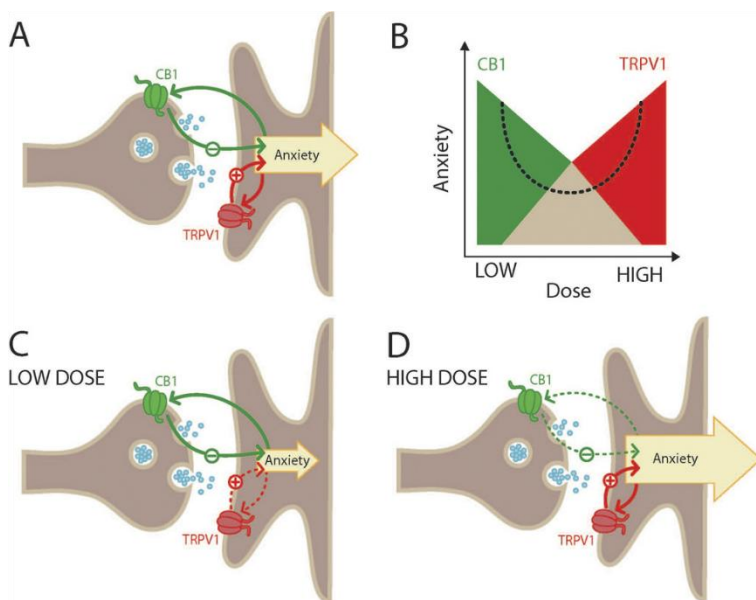
zmrzovanje in kardiovaskularne odzive po ponovni izpostavitvi averzivnemu kontekstu. WAY100635 sam po sebi ni spremenil kardiovaskularnih in vedenjskih odzivov na kontekst, je pa preprečil učinek CBD-ja. Ti rezultati kažejo, da lahko CBD deluje na BNST tako, da zmanjša averzivne odzive kondicioniranja in ta učinek naj bi vključeval 5-HT_{1A} receptorski živčni prenos. Isti raziskovalci so v drugi podobni študiji zaključili, da sistematično injiciranje CBD v BNST stimulira 5-HT_{1A} receptorje, in da je to verjetno eden izmed mehanizmov njegovega anksiolitičnega delovanja (Gomes idr., 2011b). Resstel, Tavares, Lisboa, Joca, Correa in Guimaraes (2009) so ugotovili, da lahko CBD zmanjša akutne avtonomne odzive na stres, in zapoznele emocionalne posledice z olajšanjem 5-HT_{1A} sinaptičnega živčnega prenosa.

Fogaca idr. (2014) so v *in vivo* študiji raziskovali ali ima CBD anksiolitičen učinek v primeru, ko je vnesen v prelimbični medialni prefrontalni korteks pri podganah. Izkazalo se je, da povzroči nasprotujoči učinek pri testu kontekstualnega kondicioniranega strahu in pri privzdignjenem plus labirintu. Pri prvem povzroči anksiolitičen, v drugem primeru pa anksiogen učinek. Oba učinka sta bila preprečena z WAY100,635, 5-HT_{1A} receptorskim antagonistom. Zaključili so, da je CBD-jevo moduliranje anksioznosti odvisno od 5-HT_{1A} receptorjev v prelimbičnem korteksu in predhodnih stresnih izkušnj. Do podobne ugotovitve so prišli tudi Marinho, Vila-verde, Fogaca in Guimaraes (2015), ki so v *in vivo* raziskavi raziskovali učinek CBD-ja vnesen v infralimbični prefrontalni korteks, kjer so ugotovili, da so učinki CBD-ja v infralimbičnem korteksu odvisni od narave živalskega modela in vpliva predhodnih stresnih izkušnj.

Norris idr. (2016) so v *in vivo* študiji uporabili elektrofiziološko snemanje in kondicioniranje strahu pri podganah, s čimer so ugotavljali značilnosti vedenjskih, nevroatomskih in farmakoloških učinkov CBD znotraj mezolimbicne poti in možno funkcionalno interakcijo s serotoninskim in dopaminergičnim živčnim prenosom. S tarčnim vnosom CBD-ja v mezolimbicni jedro accumbens so dokazali, da lahko CBD potencialno blokira nastanek vedenja kondicioniranega zmrzovanja. *In vivo* elektrofiziološko snemanje intra-ventralno tegementalnega področja je razkrilo, da so vedenjsko učinkoviti odmerki CBD-ja v jedru accumbens izzvali zmanjšanje spontane dopaminergične aktivnosti. Ti učinki so bili obrnjeni s simultano blokado 5-HT_{1A} receptorskega prenosa. V študiji so dokazali, da je zmožnost CBD-ja vnesenega v jedru accumbens, da blokira formacijo kondicioniranega vedenja zmrzovanja odvisna od GABAergičnih prenašalnih substratov znotraj ventralnega tegmentalnega področja (ang. *ventral tegmental area*, VTA). Študija je dokazala obstoj nove jedro accumbens → VTA poti odgovorne za vedenjske in nevronske učinke CBD-ja znotraj mezolimbicnega sistema preko funkcionalne interakcije s serotonergičnim 5-HT_{1A} receptorskim signaliziranjem.

3.3.3 Vaniloidni sistem in učinki CBD-ja povezani z njegovim delovanjem na TRPV1 receptor

Družina TRP ionskih kanalov obsega 50 kationsko-prepustnih kanalov, ki so izraženi vse od kvasovk pa do ljudi. Po osnovni strukturalni homologiji so lahko razdeljeni v sedem poddružin: TRPC (kanonična) skupina, TRPV (vaniloidna) skupina, TRPM (melastin) skupina, TRPP (policistin), TRPML (mukolipin), TRPA (ankirin) in TRPN (NOMP) družina (Nilius in Voets, 2005). Kanale TRP aktivirajo endogene in eksogene komponente, ki pogosto vzdražijo nociceptorje in izzovejo bolečino ter periferno vnetje (Levine in Alessandri-Haber, 2007 v Petrocellis idr., 2008). TRPV1 lahko aktivirajo naravni produkti, kot so kapsaicin in resiniferatoksin, temperatura (> 42 stopinj Celzija) in nizki Ph (< 5.9) (Caterina idr., 1997 v Petrocellis idr., 2008). Dokazi kažejo, da so TRPV1 receptorji izraženi v možganih, kjer so vpleteni v antinocicepcijo, gibalno kontrolo in regulacijo afektivnih vedenj. Ta ionski kanal je verjetno aktiviran z anandamidi, endogenim agonistom CB₁ receptorja. CB₁ aktivacija vodi do zmanjšanja znotraj celičnega kalcija in zmanjšanja sinaptičnega prenosa, vezava anandamidov na TRPV1 pa povzroči povečanje ravni kalcija in poveča sinaptični prenos. To nakazuje na tripartitni regulatorni sistem z antagonističnimi učinki CB₁ in TRPV1, ki ju povezuje enak endogeni ligand. Ta sistem ima lahko pomembne implikacije za modulacijo vedenjskih odzivov (Moreira, Aguiar, Terzian, Guimaraes in Wotjak, 2012).



Slika 3.03. Prikaz hipotetične modulacije anksioznega vedenja preko CB₁ in TRPV1 receptorjev (povzeto po Moreira idr., 2012).

Slika 3.03. prikazuje model hipotetične modulacije anksioznega vedenja preko CB_1 in TRPV1 receptorjev. (A) Aktivacija presinaptičnih CB_1 receptorjev vodi do zmanjšanja sproščanja nevrottransmitterjev (glutamata) in zmanjšanja anksioznosti. Aktivacija postsinaptičnih TRPV1 receptorjev vodi do depolarizacije in anksioznosti. Tako CB_1 , kot tudi TRPV1 receptorje lahko aktivira enak endogeni ligand (anandamid). (B) Agonisti CB_1 receptorjev pogosto povzročijo bimodalne učinke na anksiozno vedenje, pri čemer nižji odmerki povzročijo anksiolitične, višji odmerki pa anksioгене učinke. Hkraten vnos selektivnih antagonistov razkriva, da je ta bimodalnost rezultat aktivacije CB_1 receptorjev pri nižjih in TRPV1 receptorjev pri višjih odmerkih. (C) Pri nižjih koncentracijah ce C CB_1 agonisti vežejo na CB_1 receptorje, kar rezultira v zmanjšanju anksioznosti. (D) Pri višjih koncentracijah se agonist veže na TRPV1 receptor, kar se kaže v povišani anksioznosti (Moreira idr., 2012).

Miške s TRPV1 izbitim genom (TRPV1-KO miške) kažejo manj anksioznega vedenja pri testu svetlo-temno prečenje in v privzdignjenem plus labirintu, v primerjavi z divjim tipom, pri čemer ni bilo razlike v lokomociji. TRPV1-KO miške so kazale manj zmrzovanja na glasbene zvoke po testu slušnega pogojevanja strahu in manj kontekstualnega strahu, ko so bile ocenjevane 1 dan ali 1 mesec po močnih kondicioniranih pogojih. Ti rezultati kažejo pomembno vlogo TRPV1 receptorja pri spodbujanju učinkov strahu pri prirojenem in kondicioniranem strahu in odločilno vlogo tega receptorja pri sinaptični plastičnosti (Marsch idr., 2007).

Xing in Li (2007) sta prva predstavila dokaz, da aktivacija TRPV1 receptorjev poveča nevronske aktivnosti dIPAG preko selektivne potenciacije glutaminičnih sinaptičnih vhodov (ang. *input*). Mascarenhas, Gomez in Nunes-de-Souza (2013) so v raziskavi ugotovili, da kapsaicin povzroča anksiogene učinke v dIPAG primarno preko aktivacije TRPV1 receptorja. Campos in Guimaraes (2009) sta predpostavila, da lahko pri velikih odmerkih CBD in WIN 55,212-2, CB_1 receptorski agonist, aktivirata TRPV1 receptorje in olajšata glutamatni živčni prenos in anksiozne odzive. Da bi testirala to domnevo, sta podganam vstavila kanile v dIPAG in jih izpostavila tretmajem. V prvem eksperimentu sta jim vnesla placebo (0.2 mikroL) ali WIN 55,212-2 (3-30 pmol); v drugem eksperimentu kapsaicin (CPZ, 10 nmol, TRPV1 receptorski antagonist) ali placebo, čemur je 5 minut kasneje sledil placebo ali WIN 55,212-2 (10 ali 30 pmol); v tretjem eksperimentu CPZ (10 nmol) ali placebo, čemur je 5 minut kasneje sledil CBD (30 ali 60 nmol). Deset minut po zadnji injekciji so bile živali testirane v privzdignjenem plus labirintu. WIN 55,212-2 in CBD sta povzročila anksiolitičen učinek pri nižjih odmerkih, ki je izginil pri visokih odmerkih. Čeprav se CPZ+WIN 10 ali CPZ+WIN 30 pmol skupini nista razlikovali od kontrolne skupine (CPZ+P), je kapsaicin preprečil zmanjšanje raziskovalnega vedenja v odprtih krakih, ki ga je povzročil visok odmerek WIN 55,212-2 (30 nmol) relativno glede na nizek odmerek WIN 55,212-2 (10 nmol) in v primeru CBD-ja (60 nmol) povečal

raziskovalno vedenje v odprtih krakih (P+CBD 60 skupina nasproti CPZ+CBD 60 skupina). Ti rezultati nakazujejo, da TRPV1 receptorji v dIPAG modulirajo anksiozno vedenje in da je aktivacija teh receptorjev z visokimi odmerki kanabinoidov lahko vpletena v zvonasto oblikovano odmerk-učinek krivuljo. Na podlagi te raziskave so Terzian, Aguiar, Guimaraes in Moreira (2009) v svoji študiji predpostavili, da TRPV1 receptor prispeva k modulaciji anksioznega vedenja v dIPAG. Podganam so injicirali TRPV1 antagonist kapsazepin (10-60 nmol) in jih izpostavili privzdignjenemu plus labirintu in Voglovemu testu. Živalim so injicirali tudi kapsaicin, TRPV1 agonist in jih testirali pri enakima modeloma. Kapsazepin je povzročil anksiolitične učinke pri obema modeloma. Kapsaicin je te rezultate posnemal, kar je verjetno povezano z njegovo zmožnostjo hitre desenzitizacije kanalov. Zaključili so, da čeprav se zdi, da CB₁ receptorji inhibirajo averzivne odzive v dIPAG, jih TRPV1 receptorji olajšajo. Zdi se, da imata CB₁ in TRPV1 nasprotne funkcije pri moduliranju anksioznih vedenj v tej regiji.

3.4 Raziskave učinkov CBD-ja na SA pri ljudeh

Anksiolitični učinki CBD-ja pri ljudeh so bili prvič prikazani v kontekstu zmanjševanja anksiozenih učinkov THC (Blessing idr., 2015). Zuardi idr. (1982) so proučevali, ali lahko CBD zmanjša anksioznost, ki je bila izzvana s THC pri sicer zdravih prostovoljcih. Potrdili so, da lahko CBD blokira anksioznost izzvano s THC. Predlagali so, da so učinki med CBD in THC antagonistični. CBD v tej raziskavi ni imel vpliva na zmanjšanje osnovne anksioznosti pri ljudeh (Zuardi idr., 1982). Martin-Santos idr. (2012) so z raziskavo na zdravih udeležencih potrdili, da je akuten vnos THC povezan z vedenjskimi in fiziološkimi učinki, medtem ko se je CBD izkazal za varnega in dobro toleriranega. Hindocha idr. (2015) so raziskovali učinke akutnega vnosa THC, CBD in njune kombinacije na prepoznavanje čustvenih izrazov. Izkazalo se je, da THC in kombinacija THC+CBD povečata občutke zadetosti; CBD sam ni povzročil tega občutka. CBD je izboljšal prepoznavanje čustev in zmanjšal oslabitve povzročene s THC. Anksiolitični učinek CBD je bil potrjen v raziskavi, kjer so bili zdravi udeleženci izpostavljeni simultnemu testu javnega govorjenja (Zuardi idr., 1993) in testu javnega govorjenja v realni situaciji, kjer so potrdili, da akuten vnos CBD-ja povzroči anksiolitični učinek znotraj obrnjene U odmerek-učinek krivulje (Zuardi, idr., 2017), kar se sklada z rezultati nekaterih študij na živalih (Guimaraes idr., 1990).

Bergamaschi idr. (2011b) so izvedli preliminarno raziskavo v kateri so primerjali subjektivne in fiziološke učinke Simulacije testa javnega govorjenja (ang. *Simulation public speaking test*, SPST), pri zdravi kontrolni skupini bolnikov in pri še nikoli zdravljenih bolnikih s SA, ki so prejeli enkratni odmerek CBD-ja ali placebo. Skupaj je 24 še nikoli zdravljenih pacientov prejelo ali CBD (600 mg; n=12) ali placebo (placebo; n=12), v dvojno slepi randomizirani raziskavi eno uro in pol pred testom. Enako število zdravih udeležencev, ki so predstavljali kontrolno skupino (n=12) je sodelovalo na testu SPST, ne da bi prejeli kakršnokoli zdravilo. Vsak prostovoljec je sodeloval samo v eni eksperimentalni seansi v dvojno slepi proceduri. Subjektivne ocene so bile podane na vizualni analogni lestvici razpoloženja (ang. *Subjective ratings on the Visual Analogue Mood Scale*, VAMS), na lestvici negativnih jaz-izjav (ang. *Negative Self-Statement scale*, SSPS-N) in fiziološke meritve (krvni tlak, srčni utrip, prevodnost kože) so bile opravljene na šestih različnih časovnih točkah med SPST. Predhodno tretiranje s CBD-jem je znižalo anksioznost, kognitivne primanjkljaje in nelagodje in povečalo raven zbranosti pri anticipatornem govorjenju. Placebo skupina je poročala o večji ravni anksioznosti, kognitivnih primanjkljajih, nelagodju in manjši zbranosti v primerjavi s kontrolno skupino na lestvici VAMS. Ocene na SPST so bile izrazito povišane med testom pri placebo skupini, ki pa so bile skoraj odpravljene pri CBD skupini. Statističnih razlik med CBD skupino in zdravo kontrolno skupino pri ocenah SSPS niso zaznali, prav tako ne kognitivnih primanjkljajev, nelagodja ali manjše zbranosti pri VAMS. Povišana anksioznost, povzročena s SPST, je bila

pri osebah s SA zmanjšana z uporabo CBD-ja, kar je rezultiralo v podobnih odzivih, kot jih je imela zdrava kontrolna skupina.

Crippa idr. (2011) so raziskovali učinke CBD-ja na patološko anksioznost in njene nevrofiziološke mehanizme. Glavna naloga je bila raziskati te nevrofiziološke mehanizme pri bolnikih z generalizirano SA, z uporabo funkcionalnega nevrološkega slikanja. Regionalni krvni pretok v mirovanju so merili dvakrat, z uporabo Pozitronske emisijske tomografije (PET-CT), pri 10 še nikoli zdravljenih bolnikih s SA. V prvi seansi so bolniki prejeli oralni odmerek CBD-ja (400 mg) ali placebo v dvojno slepi raziskavi. V drugi seansi so uporabili isti postopek z uporabo zdravila, ki ni bilo uporabljeno v predhodni seansi. V primerjavi s placebom je CBD statistično pomembno znižal subjektivno anksioznost, zmanjšal privzem endokanabinoidov v levem parahipokampalnem girusu, hipokampusu in inferiornem temporalnem girusu ter povečal privzem endokanabinoidov v desnem posteriornem cingulatnem girusu. Ti rezultati kažejo, da lahko CBD zniža anksioznost pri bolnikih s SA, in da so anksiolitični učinki CBD-ja povezani z njegovim delovanjem na limbična in paralimbična področja v možganih.

4 SKLEPI

Benzodiazepini in antidepresivi iz skupine SSRI so najpogostejša farmakološka izbira pri zdravljenju SA. Med dolgoročnim zdravljenjem z antidepresivi iz skupine SSRI se lahko pojavijo nezaželeni stranski učinki, kot so spolna disfunkcija, povečanje telesne mase in težave s spancem (Ferguson, 2001). Benzodiazepini lahko povzročijo zasvojenost, zato se predpisujejo za krajše obdobje zdravljenja. Nepsihaktivni derivat konoplje, CBD je zaradi svojega anksiolitičnega delovanja postal zanimiva učinkovina, ki bi se lahko uporabljala za zdravljenje anksioznih motenj. Številne *in vitro* in *in vivo* raziskave so potrdile njegove anksiolitične učinke. Injiciranje CBD-ja v dIPAG, BNST, prelimbični in infralimbični prefrontalni korteks, je rezultiralo v anksiolitičnih učinkih pri podganah. CBD je deloval tako, da je zmanjšal naučen strah, zmanjšal izražanje akutnega strahu, skrajšal čas zmrzovanja in prispeval k izginjanju spominov povezanih s strahom. Pri ljudeh je uporaba CBD prispevala k zmanjšanju amigdaloidnih in anteriornih cingulatnih odzivih, ki so sicer pri ljudeh s SA povečani in oslabila povezljivost med prefrontalnimi in subkortikalnimi področji, ki so pri bolnikih s SA prav tako povečani. Pri bolnikih s SA je CBD zmanjšal subjektivne vidike anksioznosti (zmanjšal je kognitivne primanjkljaje in nelagodje ter povečal raven zbranosti pri testu simuliranega javnega govorjenja). Pri bolnikih z generalizirano SA so z uporabo funkcionalnega nevrološkega slikanja ugotovili, da so anksiolitični učinki CBD-ja povezani z njegovim delovanjem na limbična in paralimbična področja v možganih. Kot najverjetnejši tarči anksiolitičnega delovanja CBD se izpostavljata CB₁ in 5-HT_{1A} receptor. CBD je agonist 5-HT_{1A} receptorja, preko katerega so verjetno posredovani anksiolitični učinki in posredni agonist CB₁ receptorja. CBD inhibira transporter ponovnega privzema anandamidov in inhibira FAAH, kar se kaže v povečani ravni anandamidov, ki aktivirajo CB₁ receptorje. Aktivacija CB₁ receptorjev rezultira v anksiolitičnih učinkih. Veliko raziskav je pokazalo, da je anksiolitično delovanje CBD odvisno od njegovega odmerka, kar je verjetno povezano s tem, da CBD posredno aktivira tudi TRPV1 receptorje (anandamidi poleg CB₁ receptorjev aktivirajo tudi TRPV1 receptorje). Aktivacija TRPV1 receptorjev rezultira v anksiojenih učinkih. Raziskave so pokazale, da lahko anandamidi aktivirajo TRPV1 receptorje ob visokih, ne pa tudi nizkih ravneh, kar kaže na to, da je aktivacija teh receptorjev z visokimi odmerki kanabinoidov, lahko vpletena v zvonasto oblikovano odmerk-učinek krivuljo, pri čemer so se višji odmerki izkazali za neučinkovite. Raziskave so pokazale, da je CBD dobro toleriran pri ljudeh, pri čemer niso zaznali hujših stranskih učinkov, kar kaže na to, da bi ta učinkovina lahko postala potencialno terapevtsko sredstvo za zdravljenje SA. Poudariti je treba, da bi bilo treba izvesti še več raziskav, s katerimi bi potrdili anksiolitičen učinek CBD-ja. Zaželenih bi bilo več kliničnih raziskav, s katerimi bi lahko potrdili varnost in učinkovitost CBD-ja na ljudeh. Če bi le-te potrdile učinkovitost in varnost CBD-ja, bi to lahko vodilo do razvoja novih zdravil za zdravljenje SA. Tako bi lahko bolnikom, ki se na tradicionalna

zdravila ne odzivajo ali pa jim le-ta povzročajo preveč nezaželenih stranskih učinkov, ponudili varno in učinkovito terapijo za zdravljenje SA.

5 LITERATURA IN VIRI

Akimova, E., Lanzenberger, R. in Kasper, S. (2009). The Serotonin-1A Receptor in Anxiety Disorders. *Biological Psychiatry*, 66(7), 627-635.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5 ®)*, American Psychiatric Pub.

Amir, N., Klumpp, H., Elias, J., Bedwell, J.S., Yanasak, N. in Miller, L.S. (2005). Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biological Psychiatry*, 57(9), 975-981.

Anderluh, M. (2010). Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje anksioznosti. *Farmacevtski vestnik*, 61, 73-77.

Anteraper, A., Triantafyllou, S.C., Sawyer, A.T., Hofmann, S.G., Gabrieli, J.D. in Whitfield-Gabrieli, S. (2014). Hyper-Connectivity of Subcortical Resting-State Networks in Social Anxiety Disorder. *Brain Connectivity*, 4(2), 81-90.

Bell, C.J., Malizia, A.L. in Nutt, D.J. (1999). The neurobiology of social phobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249(1), 11-18.

Beltramo, M., Stella, N., Calignano, A., Lin, S.Y., Makriyannis, A. in Piomelli, D. (1997). Functional Role of High-Affinity Anandamide Transport, as Revealed by Selective Inhibition. *Science*, 277(5329), 1094-1097.

Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Crippa, J.A. in Zuardi, A.W. (2011a). Safety and Side Effects of Cannabidiol, a *Cannabis sativa* Constituent. *Current Drug Safety*, 6(4), 1-12.

Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Chagas, M.H., Gomes, D.C., Spinosa De Martins, B., Kapczinski, F.,...Crippa, J.A. (2011b). Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naive Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1219-1226.

Bisogno, T., Hanuš, L., De Petrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D.E., Brandi, I.,...Di Marzo, V. (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, 134(4), 845-852.

Bitencourt, R.M., Pamplona, F.A. in Takahashi, R.N. (2008). Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. *European Neuropsychopharmacology*, 18(12), 849-859.

Blanco C., Antia, S.X. in Liebowitz, M.R. (2002). Pharmacotherapy of Social Anxiety Disorder. *Biological Psychiatry*, 51(1), 109-120.

Blanco, C., Bragdon, L.B., Schneier, F.R. in Liebowitz, M.R. (2013). The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 235-249.

Blessing, E.M., Steenkamp, M.M., Manzanares, J. in Marmar, C.R. (2015). Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*, 12(4), 825-836.

Breuer, A., Haj, C.G., Fogaca, M.V., Gomes, F.V., Silva, N.R., Pedrazzi, J.F.,...Guimaraes, F.S. (2016). Fluorinated Cannabidiol Derivates: Enhancement of Activity in Mice Models Predictor of Anxiolytic, Antidepressant and Antipsychotic Effects. *PLoS ONE*, 11(7), 1-19.

Brühl, A.B., Delsignore, A., Komossa, K. in Weidt, S. (2014). Neuroimaging in social anxiety disorder-A meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 47, 260-280.

Campos, A.C. in Guimaraes, F.S. (2008). Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology*, 199(2), 223-230.

Campos, A.C. in Guimaraes, F.S. (2009). Evidence for potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry*, 33(8), 1517-1521.

Campos, A.C., Moreira, F.A., Gomes, F.V., Del Bel, E.A. in Guimaraes, S. (2012). Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Phil.Trans.R.Soc.B*, 367(1607), 3364-3378.

Canton, J., Scott, K.M. in Glue, P. (2012). Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 203-215.

Castaneto, M.S., Gorelick, D.A., Desrosiers, N.A., Hartman, R.L., Pirard, S. in Huestis, M.A. (2014). Synthetic Cannabinoids: Epidemiology, Pharmacodynamics and Clinical Implications. *Drug Alcohol Depend*, 0, 12-41.

Condren, R.M., O'Neill, A., Ryan, M.C.M., Barrett, P. in Thakore, J.H. HPA axis response to a psychological stressor in generalised social phobia. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 693-703.

Console-Bram, L., Marcu, J. in Abood, M.E. (2012). Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry*, 38(1), 4-15.

Crippa, J.A., Zuardi, A.W., Garrido, G.E., Wichert-Ana, L., Guarnieri, R., Ferrari, L.,...Busatto, G.F. (2004). Effects of Cannabidiol on Regional Cerebral Blood Flow. *Neuropsychopharmacology*, 29(2), 417-426.

Crippa, J.A., Derenusson, G.N., Ferrari, T.B., Wichert-Ana, L., Duran, F., Martin-Santos, R.,...Hallak, J.E. (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of Psychopharmacology* 25(1), 121-130.

De Petrocellis, L., Harrison, S., Bisogno, T., Tognetto, M., Brandi, I., Smith, G.D.,...Di Marzo, V. (2001). The vanilloid receptor (VR1)-mediated effects of anadamide are potently enhanced by the cAMP-dependent protein kinase. *Journal of Neurochemistry*, 77(6), 1660-1663.

De Petrocellis, L., Vellani, V., Schiano-Moriello, A., Marini, P., Magherini, P.C., Orlando, P.,...Di Marzo, V. (2008). Plant-Derived Cannabinoids Modulate the Activity of Transient Receptor Potential Channels of Ankyrin Type-1 and Melastin Type-8. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, 325(3), 1007-1015.

Den Boer, J.A. (2000). Social Anxiety Disorder/Social Phobia: Epidemiology, Diagnosis, Neurobiology, and Treatment. *Comprehensive Psychiatry*, 41(6), 405-415.

Do Monte, F.H., Souza, R.R., Bitencourt, R.M., Kroon, J.A. in Takahashi, R.N. (2013). Infusion of cannabidiol into infralimbic cortex facilitates fear extinction via CB₁ receptors. *Behavioural Brain Research*, 250, 23-27.

Elzinga, B.M., Spinhoven, P., Berretty, E., Jong, P. in Roelofs, K. (2010). The role of childhood abuse in HPA-axis reactivity in Social Anxiety Disorder: A pilot study. *Biological Psychology*, 83(1), 1-6.

Ferguson, J. (2001). SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*, 3(1), 22-27

Ferjan, I., Kržan, M., Lipnik-Štangelj, M., Žiberna, L., Stanovnik, L. in Černe, K. Farmakologija kanabinoidov. (2006). *Zdravniški vestnik*, 84(6), 456-471.

Fink, M., Akimova, E., Spindelegger, C., Hahn, A., Lanzenberger, R. in Kasper, S. (2009). Social anxiety disorder: epidemiology, biology and treatment. *Psychiatria Danubina*, 21(4), 533-542.

Fogaca, M.V., Reis, F.M.C.V., Campos, A.C. in Guimaraes, F.S. (2014). Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: Involvement of 5HT_{1A} receptors and previous stressful experience. *European Neuropsychopharmacology*, 24 (3), 410-419.

Fogaca, M.V., Campos, A.C., Coelho, L.D., Durman, R.S. in Guimaraes, F.S. (2018). The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: Role of neurogenesis and dendritic remodeling. *Neuropharmacology*, 135, 22-33.

Freund, T.F., Katona, I., Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Reviews*, 83(3), 1017-1066.

Furmark, T., Tillfors, M., Garpenstrand, H., Marteinsdottir, I., Långström, B., Oreland, L.,...Fredrikson, M. (2004). Serotonin transporter polymorphism related to amygdala excitability and symptom severity in patients with social phobia. *Neuroscience Letters*, 362(3), 189-192.

Fusar-Poli, P., Crippa, J.A., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S.J., Allen, P., Martin-Santos, R.,...McGuire, P.K. (2009). Distinct Effects of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Neural Activation During Emotional Processing. *Arch Gen Psychiatry*, 66(1), 95-105.

Fusar-Poli, P., Allen, P., Bhattacharyya, S., Crippa, J.A., Mechelli, A., Borgwardt, S.J.,...McGuire, P. (2010). Modulation of effective connectivity during emotional processing by tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(4), 421-432.

Gaetani, S., Cuomo, V. in Piomelli, D. (2003). Anandamide hydrolysis: a new target for anti-anxiety drugs? *Trends in Molecular Medicine*, 9(11), 474-478.

Gobbi, G., Bambico, F.R., Mangieri, R., Bortolato, M., Campolongo, P., Solinas, M.,...Piomelli, D. (2005). Antidepressant-like activity and modulation of brain monoaminergic transmission by blockade of anandamide hydrolysis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(51), 18620-18625.

Gomes, F.V., Reis, D.G., Alves, F.H., Correa, F.M., Guimaraes, F.S. in Resstel, L.B. (2011a). Cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis reduces the expression of contextual fear conditioning via 5-HT_{1A} receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 26(1), 104-113.

Gomes, F.V., Resstel, B.M. in Guimaraes, F.S. (2011b). The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacology*, 213(2-3), 465-473.

Gomes, F.V., Alves, F.H., Guimaraes, F.S., Correa, F.A., Resstel, L.B. in Crestani, C.C. (2013). Cannabidiol administration into the bed nucleus of the stria terminalis alters cardiovascular responses induced by acute restraint stress through 5-HT_{1A} receptor. *European Neuropsychopharmacology*, 23(9), 1096-1104.

Grotenhermen, F. (2004). Pharmacology of Cannabinoids. *Neuroendocrinology Letters*, 25(1/2), 14-23.

Guimaraes, F.S., Chiaretti, T.M., Graeff, F.G. in Zuardi, A.W. (1990). Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology*, 100(4), 558-559.

Häring, M., Kaiser, N., Monroy, K. in Lutz, B. (2011). Circuit Specific Functions of Cannabinoid CB₁ Receptor in the Balance of Investigatory Drive and Exploration. *PLoS ONE*, 6(11), 1-10.

Hindocha, C., Freeman, T.P., Schafer, G., Gardener, C., Das, R.K., Morgan, J.A.,...Curran, H.V. (2015). Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *European Neuropsychopharmacology*, 25(3), 325-334.

Hsiao, Y.T., Yi, P.L., Li, C.L. in Chang, F.C. (2012). Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. *Neuropsychopharmacology*, 62(1), 373-384.

Iannotti, F.A., Di Marzo, V. in Petrosino, S. (2016). Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets metabolism and role in neurological disorders. *Progress in Lipid Research*, 62, 107-128.

Iffland, K. in Grotenhermen, F. (2017). An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1), 139-154.

Jefferson, J.W. (2001). Social Anxiety Disorder: More Than Just a Little Shyness. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*, 3(1), 4-9.

Karhson, D.S., Hardan, A.Y. in Parker, K.J. (2016). Endocannabinoid signaling in social functioning: an RDoC perspective. *Transl Psychiatry*, 6(9), 1-8.

Klanšček, H., Majcen, K. in Furman, L. (2016). *Anksiozne motnje-kako jih prepoznati in premagati?* Nacionalni inštitut za javno zdravje. Pridobljeno julija 2018 s <http://www.nijz.si/sl/publikacije/anksiozne-motnje-kako-jih-prepoznati-in-premagati>

Kathuria, S., Gaetani, S., Fegley, D., Valino, F., Duranti, A., Tontini, A.,...Piomelli, D. (2003). Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nature Medicine*, 9(1), 76-81.

Lafenetre, P., Chaouloff, F. in Marsicano, G. (2009). Bidirectional regulation of novelty induced behavioral inhibition by the endocannabinoid system. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 715-721.

Lanzenberger, R.R., Mitterhauser, M., Spindelegger, C., Wadsak, W., Klein, N., Mien, L.-K.,...Tauscher, J. (2007). Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 61(9), 1081-1089.

Lemos, J.I., Resstel, L.B. in Guimaraes, F.S. (2010). Involvement of the prelimbic prefrontal cortex on cannabidiol-induced attenuation of contextual conditioned fear in rats. *Behavioural Brain Research*, 207(1), 105-111.

Leweke, F.M., Poomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C.,...Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2(94), 1-7.

Li, D., Chokka, P. in Tibbo, P. (2001). Toward an integrative understanding of social phobia. *Revue de psychiatrie & de neuroscience*, 26(3), 190-202.

Litvin, Y., Phan, A., Hill, M.N., Pfaff, D.W. in McEwen, B.S. (2013). CB₁ receptor signaling regulates social anxiety and memory. *Genes, Brain and Behavior*, 12(5), 479-489.

Lopez-Rodriguez, M.L., Viso, A., Ortega-Gutierrez, S., Fowler, C.J., Tiger, G., de Lago, E.,...Ramos, J.A. (2003). Design, synthesis and biological evaluation of new endocannabinoid transporter inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38(4), 403-412.

Lu, H.C. in Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, 79(7), 516-525.

Lutz, B., Marsicano, G., Maldonado, R. in Hillard, C.J. (2018). The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nat Rev Neurosci*, 16(12), 705-718.

Madras, B.K. (2015). *Update of cannabis and its medical use*. Prispavek predstavljen na 37th Expert committee on drug dependence (ECDD). Prispavek pridobljen julija 2018 na http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf

Marcin, M.S. in Nemeroff, C.B. (2003). The neurobiology of social anxiety disorder: the relevance of fear and anxiety. *Acta Psychiatr Scand*, 108(417), 51-64.

Marinho, A.L., Vila-Verde, C., Fogaca, M.V. in Guimaraes, F.S. (2015). Effects of intra-infralimbic prefrontal cortex injections of cannabidiol in the modulation of emotional behaviors in rats: Contribution of 5-HT_{1A} receptors and stressful experiences. *Behavioural Brain Research*, 286, 49-56.

Marsch, R., Foeller, E., Rammes, G., Bunck, M., Kossel, M., Holsboer, F.,...Wotjak, C.T. (2007). Reduced Anxiety, Conditioned Fear, and Hippocampal Long-Term Potentiation in Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 Receptor-Deficient Mice. *The Journal of Neuroscience*, 27(4), 832-839.

Martin-Santos, R., Crippa, J.A., Batalla, A., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Borgwardt, S.,...McGuire, P.K. (2012). Acute Effects of a Single, Oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) Administration in Healthy Volunteers. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 4966-4979.

Mascarenhas, D.C., Gomes Santos, K. in Souza, R.L. (2013). Anxiogenic-like effect induced by TRPV1 receptor activation within the dorsal periaqueductal gray matter in mice. *Behavioural Brain Research*, 250, 308-315.

Mathew, S.J. in Ho, S. (2006). Etiology and Neurobiology of Social Anxiety Disorder. *The journal of clinical psychiatry*, 67(12), 9-13.

Mathew, S.J., Coplan, J.D. in Gorman, J.M. (2001). Neurobiological Mechanisms of Social Anxiety Disorder. *Am J Psychiatry*, 158(10), 1558-1567.

McAllister, S.D. in Glass, M. (2002). CB₁ in CB₂ receptor-mediated signalling: a focus on endocannabinoids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66(2-3), 161-171.

Mele, T. in Drevenšek, G. (2015). Nove indikacije in razvoj zdravil na osnovi konoplje. *Medicinski razgledi*, 54(2), 191-209.

Meyer, J.S. in Quenzer, L.F.(2013). *Psychofarmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.

Moreira, F.A., Aguiar, D.C. in Guimaraes, F.S. (2006). Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(8), 1466-1471.

Moreira, F.A., Aguiar, D.C. in Guimaraes, F.S. (2007). Anxiolytic-like effect of cannabinoids injected into the rat dorsolateral periaqueductal gray. *Neuropharmacology*, 52(3), 958-965.

Moreira, F.A., Aguiar, D.C., Terzian, L.B., Guimaraes, F.S. in Wotjak, C.T. (2012). Cannabinoid type 1 receptors and transient receptor potential vanilloid type 1 channels in fear and anxiety-two sides of one coin? *Neuroscience*, 204, 186-192.

Morris, J.S., Friston, K.J., Büchel, C., Frith, C.D., Young, A.W., Calder, A.J.,...Dolan, R.J. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*, 121(1), 47-57.

Nilius, B. in Voets, T. (2005). TRP channels: a TR(I)P through a world of multifunctional cation channels. *Pflugers Arch-Eur J Physiol*, 451(1), 1-10.

Norris, C., Loureiro, Kramar, C., Zunder, J., Renard, J., Rushlow, W.,...Laviolette, S.R. (2016). Cannabidiol Modulates Fear Memory Formation Through Interactions with

Serotonergic Transmission in the Mesolimbic System. *Neuropsychopharmacology*, 41(12), 2839-2850.

Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Nathan, P.J. in Tancer, M. (2006). Association between Amygdala Hyperactivity to Harsh Faces and Severity of Social Anxiety in Generalized Social Phobia. *Biological Psychiatry*, 59(5), 424-429.

Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(11), 873-884.

Pollack, M.H., Jensen, J.E., Simon, N.M., Kaufman, R.E. in Renshaw, P. (2008). High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: Response to treatment with levetiracetam. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(3), 739-743.

Resstel, L.B., Tavares, R.F., Lisboa, S.F., Joca, S.R., Correa, F.M. in Guimaraes, F.S. (2009). 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *British Journal of Pharmacology*, 156(1), 181-188.

Robinson, H.M., Hood, S.D., Bell, C. in Nutt, D.J. (2006). Dopamine and social anxiety disorder. *Rev Bras Psiquiatr*, 28(4), 263-264.

Rock, E.M., Bolognini, D., Liebeer, C.L., Cascio, M.G., Anavi-Goffer, S., Fletcher, P.J.,...Parker, L.A. (2012). Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *British Journal of Pharmacology*, 165(8), 2620-2634.

Ruehle, S., Remmers, F., Romo-Parra, H., Massa, F., Wickert, M., Wörtge, S.,...Lutz, B. (2013). Cannabinoid CB₁ receptor in dorsal telencephalic glutamatergic neurons: distinctive sufficiency for hippocampus-dependent and amygdala-dependent synaptic and behavioral functions. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10264-10277.

Russo, E.B., Burnett, A., Hall, B. in Parker, K.K. (2005). Agonistic Properties at 5-HT_{1A} Receptors. *Neurochemical Research*, 30(8), 1037-1043.

Ryberg, E., Larsson, N., Sjörgen, S., Hjorth, S., Leonova, J., Elebring, T.,...Greasley, P.J. (2007). The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British Journal of Pharmacology*, 152(7), 1092-1101.

Schier, A.R., Ribeiro, N.P., Silva, A.C., Hallak, J.E., Crippa, J.A., Nardi, A.E.,...Zuardi, A.W. (2012). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Rev Bras Psiquiatr*, 34(1), 5104-5117.

Schier, A.R., Ribeiro, N.P., Coutinho, D.S., Machado, S., Arias-Carrion, O., Crippa, J.A.,...Silva, A.C. (2014). Antidepressant-Like and Anxiolytic-Like Effects of Cannabidiol: A Chemical Compound of Cannabis sativa. *CNS&Neurological Disorders-Drug Targets*, 13, 953-960.

Soares, V.P., Campos, A.C., Bortoli, V.C., Zangrossi, H., Guimaraes, F.S. in Zuardi, A.W. (2010). Intra-dorsal periaqueductal gray administration of cannabidiol blocks panic-like response by activating 5-HT_{1A} receptors. *Behavioural Brain Research*, 213(2), 225-229.

Stein, M.B. in Stein, D.J. (2008). Social anxiety disorder. *Lancet*, 371(9618), 1115-1125.

Stern, C.A., Gazarini, L., Takahashi, R.N., Guimaraes, F.S. in Bertoglio, L.J. (2012). On Disruption of Fear Memory by Reconsolidation Blockade: Evidence from Cannabidiol Treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37(9), 2132-2142.

Štampelj, M. in Ferjan, I. (2006). Kanabinoidi-njihovo delovanje in učinki. *Farmacevtski vestnik*, 57, 30-33.

Terzian, A.L., Aguiar, D.C., Guimaraes, F.S. in Moreira, F.A. (2009). Modulation of anxiety-like behaviour by Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 (TRPV1) channels located in the dorsolateral periaqueductal gray. *European Neuropsychopharmacology*, 19(3), 188-195.

Thomas, A., Baillie, G.L., Razdan, R.K., Ross, R.A. in Pertwee, R.G. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB₁ and CB₂ receptor agonists in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 150(5), 613-623.

Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissioti, A., Långstrom, B.,...Fredrikson, M. (2001). Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *Am J Psychiatry*, 158(8), 1220-1226.

Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I. in Fredrikson, M. (2002). Cerebral Blood Flow Anticipation of Public Speaking in Social Phobia: A PET Study. *Biological Psychiatry*, 52(11), 1113-1119.

Tsou, K., Brown, S., Sanudo-Pena, M.C. in Walker, J.M. (1998). Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB₁ receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 83(2), 393-411.

Urigüen, L., Perez-Rial, S., Ledent, C., Palomo, T. in Manzanares, J. (2003). Impaired action of anxiolytic drugs in mice deficient in cannabinoid CB₁ receptors. *Neuropharmacology*, 46, 966-973.

Viveros, M.P., Marco, E.M. in File, S.E. (2005). Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81(2), 331-342.

Wolf, S.A., Bick-Sander, A., Fabel, K., Leal-Galicia, P., Tauber, S., Ramirez-Rodriguez, G.,...Kempermann. (2010). Cannabinoid receptor CB₁ mediates baseline and activity-induced survival of new neurons in adult hippocampal neurogenesis. *Cell Communication and Signaling*, 8(12), 1-14.

Xing, J. in Li, J. (2007). TRPV1 Receptor Mediates Glutamatergic Synaptic Input to Dorsolateral Periaqueductal Gray (di-PAG) Neurons. *J Neurophysiol*, 97(1), 503-511.

Winstock, A.R. in Barratt, M.J. (2013). Synthetic cannabis: A comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 131(1-2), 106-111.

Zlebnik, N.E. in Cheer, J.F. (2016). Beyond the CB₁ Receptor: Is Cannabidiol the Answer for Disorders of Motivation. *Annu Rev Neurosci*, 39, 1-17.

Zuardi, A.W., Shirakava, I., Finkelfarb, E. in Karniol, I.G. (1982) Action of Cannabidiol on the Anxiety and Other Effects Produced by THC in Normal Subjects. *Psychopharmacology*, 76(3), 245-250.

Zuardi, A.W., Cosme, R.A., Graeff, F.G. in Guimaraes, F.S. (1993). Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *Journal of Psychopharmacology*, 7(1), 82-88.

Zuardi, A.W., Rodrigues, N.P., Silva, A.L., Bernardo, S.A., Hallak, J.E., Guimaraes, F.S.,...Crippa, A.S. (2017). Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Frontiers in Pharmacology*, 8(159), 1-9.