

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
POTENCIALNA TERAPEVTSKA UPORABA
KANABINOIDOV PRI ZDRAVLJENJU ANKSIOZNIH
MOTENJ

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Potencialna terapevtska uporaba kanabinoidov pri zdravljenju
anksioznih motenj**

(Potential therapeutic use of cannabinoids in the treatment of anxiety
disorders)

Ime in priimek: Kristijan Pavlovič
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, avgust 2019

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Kristijan PAVLOVIČ

Naslov zaključne naloge: Potencialna terapevtska uporaba kanabinoidov pri zdravljenju anksioznih motenj

Kraj: Koper

Leto: 2019

Število listov: 60 Število slik: 4

Število referenc: 59

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: konoplja, anksioznost, kanabinoidi, endogeni kanabinoidni sistem, stres, CB receptorji, Δ 9-THC, FAAH, MAGL, CBD.

Izvleček: Anksiozne motnje so skupina duševnih motenj, za katere sta značilna pretiran in dolgotrajen strah ter tesnoba. Sodijo med najpogosteje diagnosticirane duševne motnje v večini držav zahodnega sveta ter predstavljajo veliko socio-ekonomsko breme. Nevrobiologija anksioznih motenj je kompleksna, nevrobiološki vzrok le-teh pa je v večini neznan, saj so zanje značilne različne spremembe v delovanju nevroendokrinih in živčno-prenašalnih sistemov ter nevroanatomskih področij. Za zdravljenje anksioznih motenj se uporabljajo različne oblike psihoterapije, anksiolitiki in antidepresivi, kljub temu, pa se je pojavil interes za razvoj alternativnih terapij. V tem kontekstu je veliko zanimanja pritegnil endokanabinoidni sistem za katerega je bilo ugotovljeno, da je tesno povezan z nevroanatomskimi področji, vključenimi pri stresnem odzivu. Na podlagi nadaljnjih raziskav se je farmakološka modulacija endokanabinoidnega sistema izkazala kot obetavna alternativa lajšanja simptomov anksioznih motenj. Kot najbolj učinkoviti so se izkazali agonisti kanabinoidnih receptorjev, zaviralci razgradnje endokanabinoidov ter CBD. CB_1 in CB_2 receptorska agonista Δ 9-THC in CP55,940 pri nizkih odmerkih delujeta anksiolitično in lahko pomagata pri lajšanju simptomov določenih anksioznih motenj. Zaviralci encimov razgradnje endokanabinoidov okrepijo učinke endokanabinoidov AEA ter 2-AG, s preprečevanjem njune inaktivacije na podlagi encimov FAAH za prvega ter MAGL za drugega. Študije na glodalcih so dokazale, da lahko zaviranje encimov in posledično povečanje endokanabinoidne signalizacije prispeva k zmanjšanju vedenjskih znakov strahu in anksioznosti. CBD predstavlja manj specifičen farmakološki pristop, kljub temu pa je bilo njegovo anksiolitično delovanje dokumentirano tako pri ljudeh kot tudi na glodalcih. Skupaj

ti različni pristopi predstavljajo dobro alternativo zdravljenja anksioznih in z anksioznostjo povezanih motenj.

Key words documentation

Name and SURNAME: Kristijan PAVLOVIČ

Title of the final project paper: Potential therapeutic use of cannabinoids in the treatment of anxiety disorders

Place: Koper

Year: 2019

Number of pages: 60 Number of figures: 4

Number of references: 59

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: cannabis, anxiety, cannabinoids, endocannabinoid system, stress, CB receptors, Δ 9-THC, FAAH, MAGL, CBD.

Abstract: Anxiety disorders are a group of mental disorders characterized by significant and enduring feelings of anxiety and fear. They are among the most commonly diagnosed mental disorders in most western societies and represent a major socio-economic burden. The neurobiology of anxiety disorders is complex and the neurobiological cause of these is largely unknown, as they are characterized by various changes in the functioning of neuroanatomical areas, neuroendocrine and neurotransmitter systems. Anxiety disorders are treated with different forms of psychotherapy, and drugs that include anxiolytics and antidepressants. Nevertheless, there has been a growing interest in the developing of alternative therapies. In this context, much interest has been drawn to the endocannabinoid system, which has been localized in the neuroanatomical areas involved in the stress response. Based on further research, the pharmacological modulation of the endocannabinoid system has proven to be a promising alternative for the treatment of anxiety disorders. Cannabinoid receptor agonists, endocannabinoid degradation inhibitors, and CBD have proven to be the most effective. CB₁ and CB₂ receptor agonists Δ 9-THC and CP55,940 may be useful in the treatment of certain anxiety disorders as they elicit anxiolytic effects at low doses. Endocannabinoid degradation inhibitors enhance the effects of endocannabinoids, AEA and 2-AG, by preventing their inactivation by FAAH enzymes for the former and MAGL enzymes for the latter. Studies on rodents have shown that inhibition of enzymes and the consequent increase of endocannabinoid signaling can contribute to the reduction of fear and anxiety-related behavioral responses. CBD represents a less specific pharmacological approach, however, it's anxiolytic activity has been documented in both

humans and rodents. Taken together, these various approaches represent a valid alternative for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders.

ZAHVALA

Hvala staršema, ki sta mi omogočila študij in mi pomagala kolikor sta lahko.

Hvala Brini, za vso pomoč in napotke pri pisanju.

Hvala mentorju, prof. dr. Gorazdu Drevenšku, ki je pustil, da sledim svojim interesom, mi pri tem pomagal in me usmerjal.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
2	ANKSIOZNE MOTNJE.....	2
2.1	Opredelitev anksioznih motenj.....	2
2.2	Zdravljenje anksioznih motenj.....	4
2.2.1	Nefarmakološke metode zdravljenja.....	4
2.2.2	Farmakološke metode zdravljenja.....	5
3	NEVROBIOLOGIJA STRESA IN ANKSIOZNOSTI.....	8
3.1	HPA os.....	8
3.2	Možganska področja povezana z nastankom anksioznosti.....	9
3.3	Vloga živčno-prenašalnih sistemov pri modulaciji anksioznosti.....	11
3.3.1	Vloga noradrenalina (NA).....	11
3.3.2	Vloga γ -aminomaslene kisline (GABA).....	12
3.3.3	Vloga serotonina (5-HT).....	12
3.3.4	Vloga dopamina (DA).....	13
3.3.5	Vloga CRH.....	14
4	KONOPLJA.....	15
5	KANABINOIDI IN ENDOGENI KANABINOIDNI SISTEM.....	16
5.1	Fitokanabinoidi.....	17
5.2	Endokanabinoidi in endogeni kanabinoidni sistem.....	18
5.2.1	Kanabinoidna receptorja tipa 1 in tipa 2.....	18
5.2.2	Alternativna kanabinoidna receptorja TRPV1 in GPR55.....	22
5.2.3	Endokanabinoidi.....	24
5.3	Sintetični kanabinoidi.....	27
5.4	Terapevtski potencial kanabinoidov.....	27
5.5	Trenutno dostopne oblike zdravljenja.....	29
5.6	Tveganja pri uporabi kanabinoidov.....	30
5.6.1	Neželeni učinki pri uporabi kanabinoidov.....	30
5.6.2	Interakcije z drugimi zdravili.....	34
6	TERAPEVTSKI POTENCIAL KANABINOIDOV PRI ZDRAVLJENJU ANKSIOZNIH MOTENJ.....	35
6.1	Endokanabinoidni sistem in možganske regije vključene pri anksioznosti.....	35
6.2	Vpliv stresa na endokanabinoidni sistem.....	36

6.2.1	Glukokortikoidi in endokanabinoidni sistem	37
6.2.2	Učinki akutnega stresa na endokanabinoidni sistem	38
6.2.3	Učinki kroničnega stresa na endokanabinoidni sistem.....	38
6.3	Farmakološka modulacija endokanabinoidne signalizacije	39
6.3.1	Uporaba agonistov kanabinoidnih receptorjev	39
6.3.2	Uporaba antagonistov in inverznih agonistov kanabinoidnih receptorjev	41
6.3.3	Uporaba kanabidiola.....	42
6.3.4	Uporaba zaviralcev razgradnje endokanabinoidov.....	43
6.3.5	Uporaba zaviralcev ponovnega privzema endokanabinoidov	44
7	SKLEPI.....	45
8	LITERATURA IN VIRI.....	46

KAZALO SLIK

<i>Slika 3.01</i> Prikaz ključnih možganskih področij povezanih z nastankom anksioznosti.....	10
<i>Slika 5.01</i> Retrogradna signalizacija kanabinoidov v sinapsi.....	20
<i>Slika 5.02</i> Sinteza in razgradnja endokanabinoidov	26
<i>Slika 6.01</i> Prikaz razgradnje endokanabinoidov.....	44

1 UVOD

Anksiozne motnje sodijo med najpogosteje diagnosticirane duševne motnje v večini držav zahodnega sveta ter predstavljajo veliko breme tako iz socialnega kot tudi ekonomskega vidika (Korem, Zer-Aviv, Ganon-Elazar, Abush in Akirav 2016; Papagianni in Stevenson, 2019). Za zdravljenje le-teh so trenutno v uporabi različne oblike psihoterapije ter zdravila, med katere štejemo anksiolitike in antidepresive (Craske, Stein, Eley, Milad, Holmes, Rapee in Wittchen, 2017). Čeprav so psihološke in farmakološke terapije učinkovite, imata oba načina zdravljenja svoje pomanjkljivosti. Psihološke oblike zdravljenja so lahko zelo dolgotrajne, kljub uspešni terapiji pa lahko pride do ponovnega pojava simptomov anksioznosti. Po drugi strani lahko uporaba zdravil, poleg terapevtskega delovanja, povzroči številne neželene učinke, v določenih primerih pa so lahko terapevtski učinki odstotni ali nepopolni. V luči omejitev, ki jih prinašajo dosedaj uveljavljene oblike zdravljenja, je potreba po raziskovanju boljših možnosti zdravljenja anksioznih motenj jasna (Papagianni in Stevenson, 2019).

V zadnjih desetletjih je prišlo do velikega napredka v proučevanju endokanabinoidnega sistema, poleg tega pa je pritegnil veliko zanimanja kot potencialni terapevtski cilj za zdravljenje oziroma lajšanje simptomov številnih bolezni (Fraguas-Sanchez in Torres-Suarez, 2018). Na obsežnem seznamu so se med drugimi znašle tudi anksiozne motnje, saj so različne študije nakazale na vpletenost endokanabinoidnega sistema pri modulaciji HPA osi in uravnavaju stresa ter anksioznosti (Korem in drugi, 2016; Patel in drugi, 2017). Na podlagi nadaljnjih raziskav je bilo ugotovljeno, da bi lahko farmakološka modulacija endokanabinoidne signalizacije predstavljala potencialno strategijo za lajšanje simptomov anksioznosti. Pri tem so se kot učinkoviti izkazali agonisti kanabinoidnih receptorjev, zaviralci razgradnje endokanabinoidov ter zaviralci ponovnega privzema endokanabinoidov (Micale, Di Marzo, Sulcova, Wotjak in Drago, 2013).

Pomemben vidik pri terapevtski uporabi kanabinoidov, ki ga je potrebno vzeti v obzir, so tudi številni neželeni učinki, ki jih lahko uporaba le-teh povzroči, med katerimi zasledimo vznemirjenost, pojav psihoz ter panične napade (Khalsa in Baler, 2019).

Namen zaključne teoretske naloge je opredeliti nevrobiološko ozadje anksioznosti ter podrobneje raziskati povezavo med endokanabinoidnim sistemom, stresom ter anksioznostjo. V prvi vrsti želim ugotoviti ali je endokanabinoidni sistem primerna tarča za zdravljenje anksioznih motenj, poleg tega pa bi rad preveril možnosti uporabe kanabinoidnih zdravil in učinkovin z anksiolitičnim delovanjem.

2 ANKSIOZNE MOTNJE

2.1 Opredelitev anksioznih motenj

Strah in anksioznost sta usklajena, spoznavna, čustvena, fiziološka in vedenjska odziva, ki sta se tekom evolucije razvila, da bi organizem obvarovala pred bližnjo ali v primeru anksioznosti, oddaljeno nevarnostjo in s tem omogočila boljše možnosti preživetja. Kljub njenemu prirojenemu pomenu lahko pretiran strah in anksioznost postaneta neprimerna - zlasti v situacijah, ki takšnega odziva ne zahtevajo. To stanje največkrat vodi v razvoj t.i. anksioznih motenj (Kocmur, 1999; Tovote, Fadok in Lüthi, 2015).

Po najnovejši klasifikaciji DSM-V (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, peta izdaja, 2013) v skupino anksioznih motenj prištevamo generalizirano anksiozno motnjo, socialno anksioznost, panično motnjo, agorafobijo, specifične fobije, motnjo separacijske anksioznosti ter selektivni (ali elektivni) mutizem. Post-travmatska stresna motnja (PTSM) in obsesivno-kompulzivna motnja v najnovejši klasifikaciji duševnih motenj nista več uvrščeni med anksiozne motnje, vendar sta kljub temu sorodni in pomembni za razumevanje anksioznih motenj kot celote (Craske in drugi, 2017).

Anksiozne in z anksioznostjo povezane motnje sodijo med najpogostejše duševne in vedenjske motnje v večini držav zahodnega sveta. Skupaj predstavljajo veliko socio-ekonomsko breme zaradi visokih stroškov za zdravstveni sistem, njihove povezanosti z dolgoročno invalidnostjo, izgubljene produktivnosti pri delu ter omejene sposobnosti za normalno življenje posameznika (Bandelow in Michaelis, 2015, po Papagianni in Stevenson, 2019). Leta 2010 je bilo ocenjeno, da za anksioznimi motnjami trpi več kot 60 milijonov Evropejcev, kar naj bi povzročilo stroške, ki presegajo vrednost 74 milijard evrov (Wittchen in drugi, 2010, po Craske in drugi, 2017).

Anksiozne motnje so povezane z moteno kognicijo in čustveno regulacijo. Osrednje značilnosti oziroma simptomi se kažejo na različnih nivojih človekovega delovanja in zajemajo tako psihološko raven (npr. miselna izkrivljanja, pretiran in dolgotrajen strah, zaskrbljenost, motnje v koncentraciji in spanju), kakor tudi na telesni ravni (npr. potenje, pospešen utrip srca napetost, slabost). Za nekatere anksiozne motnje je značilen izogib določenim krajem, situacijam ali objektom, ki vzbuja strah in nelagodje (Papagianni in Stevenson, 2019).

Anksiozne motnje lahko opredelimo tudi glede na resnost težav s katerimi se posameznik sooča, pri čemer so simptomi lahko blagi, zmerni ali hudi. Socialno anksioznost lahko na primer razdelimo na blago socialno anksioznost (npr. anksioznost med službenim sestankom, kjer delovanje posameznika ni pretirano ovirano), zmerno socialno anksioznost (npr. anksioznost v različnih socialnih situacijah, ki ovira posameznikovo uspešnost v delovnem okolju in poslabša družbene odnose) ter hudo socialno anksioznost (npr. anksioznost v večini socialni situacij, katere rezultat je lahko izguba dela in socialna izolacija) (Craske in drugi, 2017).

V primeru, da anksioznih motenj ne zdravimo, lahko postanejo kronične pri čemer prihaja do nihanja simptomov, ki so lahko, odvisno od obdobja, blažji ali hujši (Beesdo, Knappe in Pine, 2009, po Craske in drugi, 2017).

Nastop večine anksioznih motenj je značilen za obdobja otroštva, mladostništva in zgodnje odraslosti (Kessler, Ruscio, Sjean in Wittchen, 2010, po Craske in drugi, 2017). Razvoj anksioznih motenj je običajno posledica zapletene kombinacije različnih dejavnikov, pri čemer se prepletajo genetski in okoljski dejavniki. Omenjene motnje imajo močno genetsko osnovo, saj so na podlagi študij dvojčkov ugotovili, da se prav slednje dedujejo med 30% in 40% (Craske in drugi, 2017). V primeru, da so anksiozne motnje prisotne v družini je verjetnost, da pride do njihovega razvoja tudi pri potomcih, bistveno večja. Nagnjenost k razvoju anksioznih motenj je posledica genetsko določenih razlik v delovanju možganov, zlasti tistih možganskih regij, ki sodelujejo pri anksioznem odzivu. Kljub močni dedni obremenitvi je jasno, da nastanek anksioznih motenj ni odvisen zgolj od genetike, pač pa je posledica interakcije med genetsko predispozicijo in vplivi okolja. Veliko je dokazov, da imajo neprijetne izkušnje v otroštvu številne škodljive učinke na telesno in duševno zdravje v kasnejših življenjskih obdobjih, med drugim lahko negativno vplivajo na razvoj možganov in s tem prispevajo k nastanku številnih duševnih malformacij (Meyer in Quenzer, 2013). Okoljski dejavniki, ki povečujejo možnost razvoja anksioznih motenj, so posameznikove travmatične oziroma stresne življenjske izkušnje kot so npr. določene zlorabe (psihične, fizične), pretirano zaščitniški vzgojni stili, zanemarjanje, nesprejemanje in zavračanje s strani staršev ipd. (Jeriček Klanšček, Majcen in Furman, 2016). Prepletanje okoljskih in genetskih dejavnikov ni slučajno, saj so lahko tudi določene vrste okoljskega stresa (npr. neprimerna starševska vzgoja) delno genetsko pogojene. Sočasen pojav določene anksiozne motnje pri otroku in neprimeren način vzgoje s strani staršev je lahko posledica skupne genetske zasnove, ki vpliva tako na osebnostne lastnosti in duševno zdravje staršev, kakor tudi na razvoj anksiozne motnje pri otroku (Murray, Creswell in Cooper, 2009, po Craske in drugi, 2017). V nekaterih primerih, pa lahko genetsko pogojen anksiozni odziv otroka izzove določeno starševsko vedenje (npr. pretirano zaščitniški in/ali negativni) (Eley in drugi, 2015, po Craske in drugi, 2017).

Na podlagi živalskih študij je bilo dokazano, da lahko izpostavljenost okoljskim dejavnikom, vključno s stresom, na razvoj anksioznih motenj vpliva že v prenatalnem obdobju oziroma od spočetja do rojstva. Stresne življenjske izkušnje staršev se lahko na potomce prenesejo neposredno med nosečnostjo ali preko epigenetskih mehanizmov, zaradi česar lahko pride do sprememb v razvoju možganskih regij, ki sodelujejo pri stresnem odzivu (Bale, 2014). Ne nazadnje pa pojavnost anksioznih motenj korelira tudi s spolom, saj obstaja dvakrat večja verjetnost za razvoj anksioznih motenj pri ženskah kot pri moških (Jeriček Lanšček, Majcen in Furman, 2016).

2.2 Zdravljenje anksioznih motenj

Za zdravljenje anksioznih motenj je na voljo več različnih metod, ki jih v grobem lahko razdelimo na nefarmakološke metode (različne vrste psihoterapije) in farmakološke metode (zdravila) (Jeriček Klanšček, Majcen in Furman, 2016).

Odločitev o vrsti zdravljenja je treba sprejeti na podlagi resnosti simptomov, preference pacienta, pričakovanega nastopa učinkov in trajnosti le-teh, morebitnih stranskih učinkov ter razpoložljivosti določene vrste zdravljenja (Ströhle, Gensichen in Domschke, 2018). Pri zdravljenju anksioznih motenj lahko sočasno uporabimo obe obliki zdravljenja, vendar je za večino pacientov priporočljiv postopni pristop, pri katerem se odločimo za eno, po potrebi pa dodamo še drugo in tako kombiniramo obe metodi, dokler ne dosežemo želenih učinkov (Craske in drugi, 2017). Običajno pa kombiniranje farmakoterapije s psihoterapijo ni bolj učinkovito kot uporaba zgolj ene izmed razpoložljivih metod (Bandelow in drugi, 2014, po Ströhle, Gensichen in Domschke, 2018).

2.2.1 Nefarmakološke metode zdravljenja

Nefarmakološke metode zdravljenja anksioznih motenj vključujejo različne psihološke pristope, med katerimi je najbolj empirično podprta kognitivno-vedenjska terapija (KVT). KVT je kratkoročna in ciljno usmerjena psihološka intervencija, ki se je izkazala kot zelo učinkovita pri obravnavi anksioznih motenj ter drugih psihiatričnih obolenj pri otrocih, mladostnikih in odraslih. Temelji na predpostavki, da je naše vedenje in čustvovanje v veliki meri odvisno od našega mišljenja oziroma načina razmišljanja. Njen glavni namen je spreminjanje negativnih miselnih vzorcev in destruktivnega vedenja, izboljšanje čustvene regulacije ter razvoj osebnih strategij obvladovanja vsakodnevnih težav. Vloga terapevta pri tem je, da klientu pomaga pri vpeljevanju novo osvojenih spretnosti v svoj vsakdan, kar vodi do sprememb v klientovem doživljanju in vedenju (Williams in Garland, 2002). V večini primerov se uporablja kot prva izbira pri zdravljenju anksioznih motenj (Craske in drugi, 2017).

Bandelow in sodelavci (2018) so v meta-analizi razpoložljivih študij, v katerih so paciente spremljali tudi po koncu zdravljenja, zaznali še dodatno izboljšanje simptomov po 26 do 104 tednih po koncu kognitivno-vedenjske terapije, kar nakazuje na dolgotrajen učinek tovrstne obravnave. Kljub uspešni psihoterapiji pa lahko pride do ponovnega pojava simptomov anksioznosti, zaradi česar so priporočljive vzdrževalne strategije v obliki nekaj psihoterapevtskih obravnav na leto. V primerjavi s KVT so se ostali psihoterapevtski pristopi izkazali kot manj učinkoviti (Craske in drugi, 2017). V določenih primerih se lahko uporabi psihodinamska psihoterapija (npr. pri socialni fobiji) (Leichsenring in drugi, 2013, po Ströhle, Gensichen in Domschke, 2018). Poleg tega pa se lahko uporabi tudi v primeru, če se je KVT za posameznika izkazala kot neučinkovita, mu je nedostopna ali se je posameznik za to odločil sam (Bandelow in drugi, 2014, po Ströhle, Gensichen in Domschke, 2018).

Druge nefarmakološke metode zdravljenja anksioznih motenj so lahko metakognitivna terapija, psihoterapija s postopnim soočanjem s situacijami, interpersonalna psihoterapija, tehnike na podlagi čuječnosti, meditativne tehnike, neinvazivne tehnike stimulacije (npr. ponavljajoča transkranijska magnetna stimulacija) ter fizična aktivnost. V večini primerov se ne uporabljajo kot prva izbira, ampak kot podporna oblika zdravljenja (Ströhle, Gensichen in Domschke, 2018).

2.2.2 Farmakološke metode zdravljenja

Farmakološko zdravljenje anksioznih motenj se uporablja predvsem kot alternativa ali dopolnilo psihološki obravnavi. Med psihofarmake, ki se uporabljajo za ta namen prištevamo anksiolitike in antidepresive (Craske in drugi, 2017).

2.2.2.1 Anksiolitiki

Benzodiazepini (BDZ) so skupina anksiolitikov, ki delujejo tako, da se vežejo na benzodiazepinska vezavna mesta na GABA_A receptorskem kompleksu, kjer povečajo zaviralne učinke živčnega prenašalca γ -aminomaslene kisline (GABA). Učinkujejo sedativno, hipnotično, anksiolitično, anti-konvulzivno in kot mišični relaksansi. Uporabljajo se pred zobozdravstvenimi posegi in manjšimi operativnimi posegi ter za zdravljenje anksioznosti, nespečnosti, agitacije, epileptičnih napadov, mišičnih krčev in odtegnitve od alkohola. Obstajajo različne vrste BDZ, ki se razlikujejo v učinkovitosti, hitrosti in dolgotrajnosti delovanja ter terapevtski indikaciji. V primeru anksioznih motenj se lahko uporabijo BDZ s kratkim delovanjem (npr. alprazolam – Helex®) in dolgim delovanjem (npr. diazepam – Valium®) odvisno od vrste anksiozne motnje in učinka, ki ga želimo doseči (Meyer in Quenzer, 2013).

BDZ imajo visok terapevtski indeks, to pomeni, da so varna zdravila, njihovi učinki pa nastopijo kmalu po vnosu. Kljub temu je njihova uporaba omejena zaradi možnosti zlorabe in razvoja zasvojenosti. Poleg tega pa je potrebna pazljivost pri predpisovanju zdravila tistim posameznikom, ki imajo ali so imeli težave z zasvojenostjo (alkohol ali druge psihoaktivne snovi) ter pri starejši populaciji. Seznam neželenih učinkov, ki jih povzročajo benzodiazepini, je lahko dolg in najpogosteje zajema zaspanost, omotico, utrujenost, zmanjšano koncentracijo ter počasnejše reagiranje. Starejši ljudje imajo počasnejši metabolizem, zaradi česar lahko stranske učinke občutijo v oslabljenih kognitivnih sposobnostih in pretirani zmedenosti (Meyer in Quenzer, 2013; Craske in drugi, 2017). BDZ se lahko uporabljajo tudi v kombinaciji s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) v prvih tednih zdravljenja, pred nastopom učinkov antidepresivov (Goddard in drugi, 2001, po Bandelow, Michaelis, Wedekind, 2017).

Poleg BDZ med anksiolitike štejemo tudi zdravilo buspiron (BuSpar®). Buspiron je nebenzodiazepinski anksiolitik in za razliko od benzodiazepinov ne deluje na GABA receptorski kompleks, temveč kot delni agonist postinaptičnih in polni agonist presinaptičnih serotoninskih 5-HT_{1A} receptorjev. Učinkovit je za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje, vendar ne ostalih anksioznih motenj. Učinkovati začne z zamikom, anksiolitični učinki pa nastopijo približno po 4 do 6 tednih (Sadock, Kaplan, Sadock in Ruiz, 2017, po Craske in drugi, 2017). Neželeni učinki, ki jih povzročajo so podobni tistim, ki jih povzročajo BDZ, vendar so blažji. Pogosti neželni učinki so glavobol, omotica, živčnost ter prebavne motnje. Kljub temu pa je velika prednost pred BDZ to, da ima nizko tveganje za zlorabo ter ne povzroča sedacije in depresije centralnega živčnega sistema (Meyer in Quenzer, 2013).

2.2.2.2 Antidepresivi

Antidepresivi se zaradi svoje učinkovitost vedno bolj uveljavljajo kot prva izbira farmakološkega zdravljenja večine anksioznih motenj (Ravindran in Stein, 2010, po Craske in drugi, 2017). Najpogosteje uporabljeni antidepresivi za zdravljenje anksioznih motenj so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI). Prvi z zaviranjem ponovnega privzema povečajo nivo serotonina v sinapsi, drugi pa na enak način povečajo nivo serotonina in noradrenalina. V zahodnem svetu so se izkazali kot učinkovita oblika zdravljenja vseh anksioznih motenj z izjemo specifičnih fobij (Sinclair in Nutt, 2012).

Težava pri uporabi zgoraj omenjenih antidepresivov je v tem, da začnejo učinkovati z zamikom, približno po dveh do štirih tednih. Do zakasnelega nastopa učinka naj bi prišlo zaradi aktivacije 5-HT_{1A} avtoreceptorjev, kar povzroči zmanjšanje serotonergične funkcije. Po dolgotrajnejšem jemanju se prej omenjeni avtoreceptorji desenzitizirajo, nivo serotonina v korteksu pa naraste. Domneva se, da je zakasneli nastop učinkov posledica časa, ki je potreben za desenzitizacijo 5-HT_{1A} avtoreceptorjev (Sinclair in Nutt, 2012).

Neželeni učinki (v večini primerov prehodne narave), ki jih povzročajo so gastrointestinalno nelagodje, zaprtje ali diareja, nespečnost, glavoboli, pretirano potenje in drugi (Sadock, Kaplan, Sadock in Ruiz, 2017, po Craske in drugi, 2017). Prav tako se kot druga izbira pojavljajo tudi nekateri triciklični antidepresivi (npr. imipramin in klomipramin) in zaviralci monoaminske oksidaze (MAOI) vendar v znatno manjši meri kot nekoč, saj povzročajo veliko stranskih učinkov (Bandelow, Michaelis, Wedekind, 2017; Craske in drugi, 2017). Anksiolitično delovanje tricikličnih antidepresivov je povezano s povečanim prenosom serotonina in noradrenalina. Imipramin se je izkazal kot učinkovit za zdravljenje panične motnje in generalizirane anksiozne motnje ter kot delno učinkovit, za zdravljenje PTSM. Kloripramin pa se je izkazal kot učinkovit za zdravljenje panične motnje. Neželeni učinki, ki jih povzročajo so pridobivanje telesne teže, suha usta ter zaspanost. Poleg tega so zelo nevarni v primeru vnosa previsokega odmerka (Baldwin in drugi, 2005, po Sinclair in Nutt, 2012). MAOI delujejo tako, da zavirajo encim monoaminsko oksidazo A s čimer povečajo nivo serotonina, noradrenalina in dopamina z zaviranjem razgradnje, po ponovnem privzemu iz sinapse (Argyropoulos in drugi, 2000, po Sinclair in Nutt, 2012).

Neželeni učinki, ki jih povzročajo so zaspanost, nespečnost, pridobivanje telesne teže, spolna disfunkcija, v določenih primerih pa lahko pride tudi do hipertenzije (Baldwin in drugi, 2005, po Sinclair in Nutt, 2012). Na vprašanje o dolgotrajnosti zdravljenja s prej omenjenimi zdravili ni enoznačnega odgovora, vendar je zaradi povečane možnosti ponovitve bolezni ali simptomov priporočljivo uvesti vzdrževalno zdravljenje z učinkovitim odmerkom, vsaj 6 do 12 mesecev po koncu akutne faze. Vsak poskus prekinitve zdravljenja pa mora biti postopen (Perna, Alciati, Riva, Micieli in Caldirola, 2016, po Ströhle, Gensichen in Domschke, 2018).

2.2.2.3 Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so skupina zdravil, ki se primarno uporabljajo za zdravljenje hipertenzije, srčne aritmije in angine pectoris. Delujejo kot antagonisti adrenergičnih β -receptorjev in zavirajo delovanje adrenalina in noradrenalina (Meyer in Quenzer, 2013). Pri določenih posameznikih so se izkazali kot uspešni za zdravljenje socialne anksioznosti, predvsem v primerih javnega nastopanja, vendar niso učinkoviti za zdravljenje anksioznosti v splošnem (Steenen in drugi, 2016, po Craske in drugi, 2017).

3 NEVROBIOLOGIJA STRESA IN ANKSIOZNOSTI

Za anksiozne motnje so značilne različne spremembe v delovanju neuroendokrinih in živčno-prenašalnih sistemov ter nevroanatomskih področij. Delovanje prej omenjenih sistemov je močno prepleteno, zaradi česar je težko določiti, kateremu sistemu pripadajo določene funkcije in identificirati razlike med njimi (Martin, Ressler, Binder in Nemeroff, 2010).

3.1 HPA os

Hipotalamus-hipofiza-nadledvična (HPA) os je sistem povezav med omenjenimi strukturami in je ključnega pomena pri odzivu na stres. Prek interakcij z ostalimi sistemi uravnava fiziološke odzive, ki omogočajo prilagajanje telesa različnim stresorjem. Ob izpostavljenosti stresnemu dražljaju, nevroni hipotalamičnega paraventricularnega jedra (PVN) izločajo kortikotropin-sproščujoč hormon (CRH). Ta spodbuja sproščanje hormona adrenokortikotropina (ACTH) iz hipofize, ki nato spodbudi sintezo in sproščanje glukokortikoidnih hormonov v nadledvičnih žlezah. Glukokortikoidi so steroidni hormoni, ki igrajo pomembno vlogo pri uravnavanju stresnega odziva, glavni predstavnik pri ljudeh je kortizol, pri glodalcih pa kortikosteron (Häring, Guggenhuber in Lutz, 2012).

Poleg hitre mobilizacije energije, glukokortikoidi z vezavo na hipokampus, hipotalamus in hipofizo sprožijo negativno povratno zanko, preko katere zavirajo delovanje HPA osi ter ustavijo sintezo in sproščanje CRH ter ACTH (Meyer in Quenzer, 2013).

Kljub svoji osrednji vlogi HPA os v svojem delovanju ni avtonomna, saj je njena aktivnost pod vplivom drugih možganskih regij, vse od različnih jeder v možganskem deblu, do specifičnih struktur limbičnega sistema (Häring in drugi, 2012).

3.2 Možganska področja povezana z nastankom anksioznosti

Osrednje možganske strukture vključene pri anksioznosti so t.i. centri za procesiranje čustev, pri modulaciji anksioznosti pa sodelujejo tudi centri kortikalne kontrole višjih funkcij (Meyer in Quenzer, 2013).

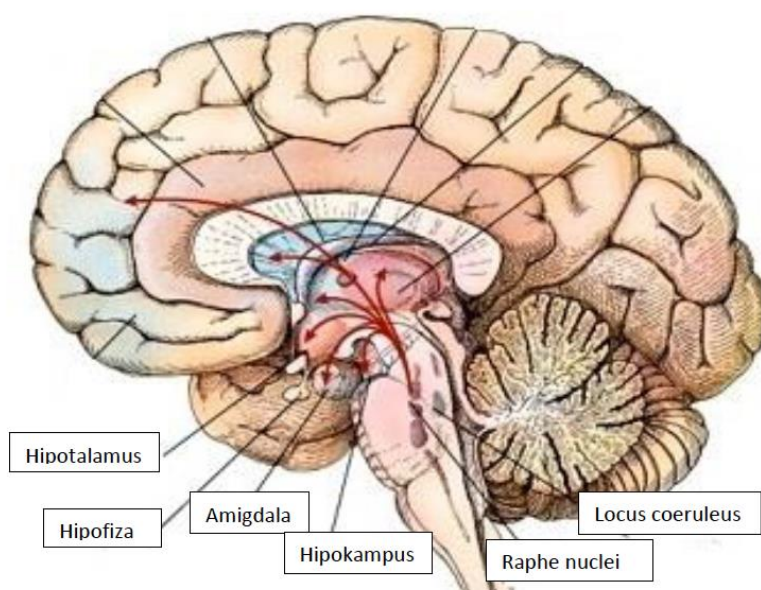
Možganske strukture odgovorne za procesiranje čustev, znane pod strokovnim terminom - limbični sistem so amigdala, limbični korteks (ki zajema insularni korteks in cingulatni korteks), hipotalamus ter hipokampus. Skupaj ta možganska področja procesirajo dražljaje iz okolja in čustveno pomembne kognicije ter sprožijo primeren odziv preko amigdale (Meyer in Quenzer, 2013). Limbični korteks združi senzorne, afektivne in kognitivne komponente bolečine ter procesira informacije o notranjem stanju telesa. Hipokampus ima zaviralno kontrolo nad hipotalamičnim sistemom odziva na stresne dražljaje in sodeluje pri negativni povratni zanki HPA osi (Martin in drugi, 2010). Amigdala ovrednoti visoko procesirane senzorične in kognitivne informacije iz senzornega dela talamusa, senzornih asociativnih delov skorje in hipokampus, ki projicirajo v lateralno jedro amigdale. Odgovorna je za izražanje strahu in agresivnosti, vrstno odvisnih obrambnih vedenj ter obenem pripomore k oblikovanju in priklicu čustvenih in s strahom povezanih spomninov v lateralni amigdali. V povezavi s hipokampusom prispeva pri konsolidaciji spomina, hkrati pa lahko preko istih povezav hipokampus modulira čustvene odzive glede na kontekst. Po procesiranju so informacije poslana iz lateralnega jedra amigdale v centralno jedro amigdale na podlagi direktnih povezav ter na podlagi indirektnih povezav preko bazolateralnega jedra amigdale (Meyer in Quenzer, 2013).

Centralno jedro amigdale sproži značilne avtonomne spremembe povezane z odzivom na strah kot so aktivacija HPA osi, povečana pozornost in krepitev refleksov ter aktivacija simpatične veje avtonomnega živčnega sistema, ki skrbi za mobilizacijo energije in pripravo organizma na soočanje z nevarnostjo (pospešeno dihanje in bitje srca, povečano znojenje ipd.) (Le Doux, 2000 po Lisboa in drugi, 2017). Omenjene spremembe, povezane z odzivom na strah, niso zgolj posledica aktivacije centralne amigdale ampak njenih povezav z različnimi možganskimi področji, ki sodelujejo pri čustvenih procesih. Projekcije centralne amigdale v lateralni hipotalamus aktivirajo simpatično vejo avtonomnega živčnega sistema, projekcije v periakveduktno sivino pripeljejo do tega, da zaradi strahu otrpnemo, tiste, ki aktivirajo locus coeruleus (LC) pa povzročijo povečano vznemirjenost in pozornost (Meyer in Quenzer, 2013).

Druga možganska struktura, ki je povezana z vedenjskim odzivom na strah, je stria terminalis (BNST). BNST je del tako imenovane podaljšane amigdale in prejema informacije iz centralnega in bazolateralnega jedra amigdale ter ima pomembno vlogo pri modulaciji anksioznosti. Podoben je centralnemu jedru in projicira v enake regije možganov, vendar deluje nekoliko drugače (Tovote in drugi, 2015).

Centralno jedro ima vlogo pri odzivu na strah kadar so ogrožujoči dražljaji jasni in se pojavijo nenadoma ter napovedujejo neprijeten dogodek, ki se prav tako naglo zaključi. V nasprotju s centralnim jedrom, BNST sproži čustveni odziv, kadar so dražljaji manj predvidljivi in napovedujejo potencialno neprijeten dogodek. Posledica aktivacije BNST je dolgotrajna pripravljenost na neznano oziroma nejasno nevarnost in dolgoročno predvidevanje neprijetnega dogodka, kar spominja na stanje anksioznosti (Meyer in Quenzer, 2013).

Možganske centre za procesiranje čustev uravnavajo centri kortikalne kontrole višjih funkcij; prefrontalni korteks (PFC), predvsem orbitofrontalni korteks (OFC) in medialni prefrontalni korteks (mPFC) ter sugenualni anteriorni cingulatni korteks. PFC je odgovoren za izvršilne funkcije kot so načrtovanje in organiziranje različnih nalog, sprejemanje odločitev ter vrednotenje posledic lastnih dejanj. OFC je odgovoren za vkodiranje informacij, nadzor impulzov, regulacijo razpoloženja ter koordinacijo obrambnih vedenjskih odzivov. mPFC opravlja nalogo pri 'ugašanju' strahu - omogoča namreč razumevanje, da določen dražljaj, ki je nekoč predstavljal nevarnost, ni več nevaren. Domneva se, da naj bi anksiozne motnje izvirale iz neravnovesja med centri za procesiranje čustev in centri kortikalne kontrole višjih funkcij (Martin in drugi, 2010; Meyer in Quenzer, 2013; Lisboa in drugi, 2017).



Slika 3.01 Prikaz ključnih možganskih področij povezanih z nastankom anksioznosti (Pridobljeno na: <http://www.dirkhanson.org/neuroaddiction.html>, 30.07.2019).

3.3 Vloga živčno-prenašalnih sistemov pri modulaciji anksioznosti

Možgani so med seboj povezani preko različnih živčno-prenašalnih sistemov, ki vplivajo na njihovo delovanje. Najbolj razširjena živčna prenašalca sta γ -aminomaslena kislina (GABA) ter glutamat. Pri modulaciji anksioznosti so vpleteni še trije živčno prenašalni sistemi, in sicer serotonergični, dopaminergični in noradrenergični sistem. Poleg vloge pri regulaciji stresnih hormonov kot živčni prenašalec deluje tudi CRH. Najbolj učinkovite metode farmakoterapije vplivajo na delovanje enega ali več živčno prenašalnih sistemov, kar je jasen pokazatelj pomembnosti teh sistemov pri modulaciji anksioznosti (Bystritsky, Khalsa, Cameron in Schiffman, 2013).

3.3.1 Vloga noradrenalina (NA)

Noradrenergični nevroni primarno izvirajo iz locus coeruleusa (LC) in projicirajo široko v centralni živčni sistem. LC je pomemben tudi zaradi povezav s hipotalamusom, amigdalo, hrbtenjačo in jedri rafe. Nahaja se v ponsu možganskega debla in predstavlja glavno mesto sinteze živčnega prenašalca noradrenalina (NA). Slednji ima pomembno vlogo pri odzivu na akutni stres in strah vzbujajoče dražljaje, ter pri posledični aktivaciji simpatične veje avtonomnega živčnega sistema, ki posameznika pripravi na soočanje z nevarnostjo (npr.: izpostavitve živali novemu dražljaju, ki predstavlja nagrado ali grožnjo, generira povečano proženje LC). Poleg tega ima NA ključno vlogo tudi pri oblikovanju čustvenih spominov, ki lahko vplivajo na razvoj anksioznih motenj. Povezavo med NA in anksioznostjo dokazuje tudi uporaba agonistov in antagonistov noradrenergičnih receptorjev. Vnos johimbina (α_2 -avtoreceptorski antagonist) poveča izločanje noradrenalina in ima anksigeno delovanje, vnos klonidina (α_2 -avtoreceptorski agonist) pa zmanjša sproščanje noradrenalina in ima anksiolitičen učinek. Uporaba propranolola (β -adrenergični antagonist) je učinkovita pri zmanjšanju nastajanja čustvenih spominov (Meyer in Quenzer, 2013; Bystritsky, Khalsa, Cameron in Schiffman, 2013).

Noradrenergični sistem je povezan tudi s serotonergičnim sistemom. Serotonergične projekcije iz dorzalnih jeder rafe zavirajo proženje LC, medtem ko noradrenergične projekcije povzročijo vzdraženje celičnih teles dorzalnih jeder rafe. Zaviranje ponovnega privzema serotonina s SSRI in povečana serotonergična funkcija v LC naj bi povzročila njegovo zmanjšano proženje. Posledično naj bi prišlo do zmanjšane aktivnosti amigdale, kar bi lahko razložilo anksiolitično delovanje SSRI (Kent in drugi, 2002, po Sinclair in Nutt, 2012).

3.3.2 Vloga γ -aminomaslene kisline (GABA)

GABA je glavni zaviralni živčni prenašalec centralnega živčnega sistema in ima pomembno vlogo pri modulaciji anksioznosti. GABAergični nevroni so prisotni v celotnem centralnem živčnem sistemu, v perifernem živčnem sistemu pa jih praktično ni (Nutt in Malizia, 2001 po Sinclair in Nutt, 2012). Obstajata dve vrsti GABA receptorjev; GABA_A in GABA_B. GABA_B receptor je vpleten pri uravnavanju sproščanja živčnih prenašalcev v povezavi z mišičnim tonusom. GABA_A receptor pa je glavni zaviralni receptor v možganih in uravnava aktivnost več vrst nevronov, med drugim dopaminergičnih, noradrenergičnih in serotonergičnih nevronov (Sinclair in Nutt, 2012). GABA_A receptorski kompleks je klorov Cl⁻ kanal, ki se odpre po vezavi γ -aminomaslene kisline in omogoči vstop Cl⁻ v celico, kar sproži hiperpolarizacijo (Meyer in Quenzer, 2013).

Pri posameznikih z anksioznimi motnjami je bila opažena povečana aktivnost možganskih centrov za procesiranje čustev, kar bi lahko bila posledica zmanjšane zaviralne delovanja GABA. Spremembe v GABA zaviralni funkciji so bile zaznane pri različnih anksioznih motnjah. Pri posameznikih z generalizirano anksiozno motnjo je bilo ugotovljeno zmanjšanje števila GABA_A receptorjev, pri posameznikih s panično motnjo pa je bila ugotovljena zmanjšanja kortikalna koncentracija γ -aminomaslene kisline (Martin in drugi, 2010). V uporabi so različni anksiolitiki, ki povečajo funkcijo GABA in povzročijo sedacijo in zmanjšano anksioznost (Meyer in Quenzer, 2013).

3.3.3 Vloga serotonina (5-HT)

Serotonin oziroma 5-hidroksitriptamin (5-HT) ima pomembno vlogo pri regulaciji razpoloženja, agresivnosti, spanja, prehranjevanja, občutljivosti na bolečino in odzivu na negativne posledice ter nagrade (Meyer in Quenzer, 2013).

Serotonergični nevroni primarno izvirajo iz jeder rafe in projecirajo v številne možganske strukture vpletene pri modulaciji anksioznosti. 5-HT vpliva tudi na druge živčno prenašalne sisteme kot sta GABA in NA (Sinclair in Nutt, 2012). Natančno vlogo serotonergičnega sistema pri anksioznosti je težko opredeliti, zaradi njegove široke razširjenosti v različnih možganskih regijah in velikega števila receptorskih podtipov (Meyer in Quenzer, 2013). Obstajajo nasprotujoči si dokazi o tem ali je serotonergična funkcija pri anksioznosti povišana ali znižana. Rezultati študij na živalih so dokazali vpletenost serotonina pri modulaciji anksioznosti. V določenih primerih lahko z uporabo 5-HT agonista pride do povečanja anksioznosti, v določenih pa do zmanjšanja, odvisno od uporabljenega modela (Meyer in Quenzer, 2013).

Raziskovalci predpostavljajo, da obstajata iz jeder rafe dve poti, in sicer pot iz medialnega ter pot iz dorzalnega dela, ki imata različni vloge. Pot iz medialnega dela naj bi bila vključena pri modulaciji strahu in anticipatorne anksioznosti, medtem ko naj bila pot iz dorzalnega dela vključena v modulacijo kognitivnih procesov pri anksioznosti (Stanford in drugi, 2000 po Sinclair in Nutt, 2012). Predpostavlja se, da bi lahko presežek 5-HT v eni poti deloval anksiolitično, v drugi anksiogeno, kar pa je odvisno tudi od 5-HT receptorskega podptipa (Nutt in Ballanger, 2003 po Sinclair in Nutt, 2012). V nastanek anksioznosti naj bi bili vpleteni različni 5-HT receptorski podptipi. 5-HT_{1A} receptorji so avtoreceptorji, katerih aktivacija zmanjša serotonergično aktivnost, agonisti 5-HT_{1A} avtoreceptorjev pa delujejo anksiogeno. 5-HT_{2A} receptorji sodelujejo pri stresnem odzivu, saj njihova aktivacija povzroči izločanje stresnih hormonov (Kent in drugi, 2002, po Sinclair in Nutt, 2012).

Vloga serotonina pri anksioznosti v veliki meri temelji na učinkovitosti različnih zdravil. SSRI so se dokazali kot uspešni pri zdravljenju nekaterih oblik anksioznih motenj, vendar njihov mehanizem delovanja še ni popolnoma jasn. Učinkovitost SSRI se lahko prepreči z zmanjšanjem 5-HT sinteze na podlagi deplecije triptofana kar nakazuje na potrebo 5-HT za anksiolitičen učinek. Kljub temu, pri določenih osebah z anksioznimi motnjami, deplecija triptofana ne poveča njihove anksioznosti kot bi pričakovali (Meyer in Quenzer, 2013).

3.3.4 Vloga dopamina (DA)

Dopaminergični nevroni izvirajo iz ventralne tegmentalne aree (VTA) in substance nigre v srednjih možganih ter projicirajo v različne dele možganov. Predpostavlja se, da modulacija anksioznosti preko dopamina poteka zaradi velikega števila dopaminergičnih projekcij iz VTA do mPFC (mezokortikalni trakt) in limbičnih regij, vključno z amigdalo (mezolimbični trakt) (Meyer in Quenzer, 2013).

Stres poveča proženje mezokortikalnih DA nevronov in večja pretok dopamina v PFC. Dopaminergične projekcije iz VTA v amigdalo naj bi ovirale normalno zaviralno delovanje mPFC in povzročile adaptivne anksiozne odzive. Mezolimbični dopaminergični nevroni so aktivirani s strani stresnih in ogrožujočih okoljskih dražljajev. Sproščen dopamin učinkuje na D₁ in D₂ receptorje v amigdali in zmanjša lokalno zaviralno kontrolo GABA interneuronov, ki so aktivirani s strani PFC. Zmanjšanje zaviralne kontrole poveča aktivacijo amigdale. Različni stresorji povzročijo povečanje sproščanja DA v centralnem in bazolateralnem jedru amigdale, kjer se nahaja največja gostota D₁ in D₂ receptorjev (Meyer in Quenzer, 2013). Vloga dopamina pri modulaciji anksioznosti je kompleksna saj lahko zdravila, ki povečajo dopamin pri določenih posameznikih delujejo anksiolitično, pri drugih pa poslabšajo simptome (Bystritsky, Khalsa, Camerin in Schiffman, 2013).

3.3.5 Vloga CRH

Kortikotropin-sproščujoči hormon poleg vloge pri regulaciji stresnih hormonov, deluje tudi kot živčni prenašalec v možganskih regijah, povezanih z anksioznostjo. Obstajata dve vrsti CRH receptorjev; CRH₁ in CRH₂. CRH je povezan s povečano anksioznostjo. Direktna nevrnska aplikacija CRH povzroči vzdraženje področij možganov, kjer je veliko CRH receptorjev, in sicer hipokampus, amigdala, LC, korteksa ter hipotalamusa. Prej omenjena področja pa so vključena pri procesiranju čustev. Klinične študije so dokazale, da je nivo CRH v cerebrospinalni tekočini veteranov vojne, ki so razvili PTSM, višji kot pri veteranih brez prej omenjene motnje. Poleg tega obstaja povezava med CRH in noradrenergičnim sistemom. CRH nevroni, ki izhajajo iz centralnega jedra amigdale projecirajo v LC in aktivirajo adrenergično komponento stresnega odziva. Učinke, ki jih sproža CRH (npr. povečana anksioznost) lahko zmanjšamo s CRH antagonisti (Sinclair in Nutt, 2012; Meyer in Quenzer, 2013).

4 KONOPLJA

Konopljo glede na botanično klasifikacijo uvrščamo v družino konopljevok (Cannabaceae) (Kocjan Ačko, 1999 po Malek, 2010). Znanstvena razprava o klasifikaciji omenjene rastline poteka že vrsto let. Glede na trenutni znanstveni konsenz se konoplja uvršča v monotipični rod *Cannabis* L., ki vsebuje vrsto *Cannabis sativa* L. (Erkelens in Hazekamp, 2014 po Hazekamp, Tejkalová in Papadimitriou, 2016). Znotraj vrste *Cannabis sativa* L. lahko ločimo med tremi podvrstami (Small in Cronquist, 1976 po Hazekamp in drugi, 2016):

- navadna konoplja (*Cannabis sativa* ssp. *sativa*),
- indijska konoplja (*Cannabis sativa* ssp. *indica*),
- konoplja avtohtona v Rusiji (*Cannabis sativa* ssp. *ruderalis*).

Poleg botanične razvrstitve poznamo še druge nebotanične razvrstitve. Razvrstimo jo lahko glede na njeno geografsko pripadnost izvora, namen uporabe, ki zajema delitev na vrste za vlakna in drogo ter delitev glede na kemotip oziroma vsebnost kanabinoidov in drugih snovi (Rengeo, 1995 po Malek, 2010).

Konoplja ima mnogo različnih učinkovin, zaradi česar se uporablja že več tisočletij, kar dokazujejo arheološke najdbe v Tajvanu iz obdobja 8000 let pred našim štetjem (Chang, 1968 in Kung, 1959, po Earleywine, 2002). Vsestransko rastlino so uporabljali širom celotnega sveta v prehrabene namene in za pridelavo vlaken iz katerih so izdelovali predvsem vrvi, tkanine za oblačila ter obutev, kasneje pa tudi papir. Med vsemi, sicer zgodovinsko pomembnimi lastnostmi uporabe konoplje, je slednja požela veliko priljubljenosti tudi zaradi svojih halucinogenih in narkotičnih učinkov ter za zdravljenje različnih bolezenskih stanj, kar je prispevalo k njeni razširitvi iz Azije širom celotnega sveta. Konoplja se je skozi zgodovino dosledno pojavljala v farmakopeji in ljudski medicini kot zdravilo za bolečine, mišične krče, pomanjkanje apetita, slabost, nespečnost, astmo in depresijo (Earleywine, 2002).

Medicinska uporaba konoplje se je pričela na Kitajskem, približno 2737 let pred našim štetjem in je bila prisotna vse do sredine 20. stoletja (Earleywine, 2002). Po uvedbi posebnega zakona (Marijuana Tax Act) je leta 1937 zaradi obsežnih regulacij prišlo do upada uporabe. Leta 1941 pa je bila konoplja dokončno odstranjena iz Ameriške farmakopeje (Zuardi, 2006). Kasneje se je temu zakonu pridružila še večina zahodnoevropskih držav, kar je vodilo do nižje uporabe konoplje v medicinske namene (Ačko, 1999, po Malek, 2010). Kljub prepovedi je konoplja v drugi polovici 20. stoletja dosegla velik družbeni pomen zaradi porasta uporabe v hedonistične in rekreativne namene. Sočasno s povečanjem družbenega pomena, se je povečalo tudi zanimanje znanstvene stroke, ki je začela ponovno proučevati njene terapevtske učinke z uporabo natančnejših znanstvenih metod (Zuardi, 2006).

Ker je medicinska konoplja v zadnjem času vse bolj razširjena, se povečuje število držav, ki zagotavljajo uradni vir konoplje za kronično bolne ljudi. V Sloveniji je bila leta 2017 konoplja (ekstrakti, rastline, smola) predstavljena v drugo skupino prepovedanih drog, kar pomeni, da je dovoljena za uporabo v medicinske namene v skladu z Zakonom o zdravilih in Zakonom o lekarniški dejavnosti ter skladno s predpisi in smernicami, ki urejajo njihovo predpisovanje (Ministrstvo za zdravje, 2017).

5 KANABINOIDI IN ENDOGENI KANABINOIDNI SISTEM

Velik znanstveni preobrat v proučevanju kanabinoidov se je zgodil leta 1964, ko sta Gaoni in Mecholaum identificirala kemijsko strukturo Δ^9 -tetrahidrokanabinola (Δ^9 -THC), glavne psihoaktivne sestavine konopljinih izvlečkov (Gaoni in Mecholaum, 1964 po Zuardi, 2006). Njunemu odkritju je sledilo še odkritje kanabinoidnih receptorjev ter endogenih kanabinoidov, tako imenovanih endokanabinoidov, pri živalih ter človeku. Skupaj z encimi in drugimi sestavnimi deli, ki sodelujejo pri sintezi, transportu in razgradnji tvorijo endokanabinoidni sistem. Elementi endokanabinoidnega sistema so razširjeni po celotnem človeškem telesu in uravnavajo fiziološke in patofiziološke funkcije le-tega (Ligresti, De Petrocellis in Di Marzo, 2016).

V širšem pomenu so kanabinoidi heterogena skupina spojin, katerih skupna značilnost je, da se vežejo na kanabinoidne receptorje, preko katerih posredujejo svoje učinke. Kanabinoidi spadajo med terpenofenole in se uvrščajo med lipide, kar pomeni, da so topni v maščobah. Glede na njihov izvor, lahko ločimo med tremi vrstami kanabinoidov (Ferjan, Kržan, Štangelj, Žiberna, Stanovnik in Černe, 2015):

- *fitokanabinoidi*, ki so skupina terpenofenolnih spojin in se nahajajo v rastlinah,
- *endokanabinoidi*, ki se tvorijo v telesih sesalcev, ptic, plazilcev in rib ter sprožijo aktivacijo kanabinoidnih receptorjev,
- *sintetični kanabinoidi*, ki so pridobljeni s sintezo.

5.1 Fitokanabinoidi

Fitokanabinoidi so terpenofenolne spojine rastlinskega izvora, ki so zmožne direktne interakcije s kanabinoidnimi receptorji ali pa imajo podobno kemijsko strukturo kot kanabinoidi ali oboje. Prisotni so v več različnih rastlinskih vrstah, med katere štejemo ameriški slamnik, vinsko rutico ter nekatere rastlinske vrste iz rodov *Apiaceae* in *Brassica*, največ pa jih je v konoplji (Gertsch, Pertwee & Di Marzo, 2010).

Do leta 2015 je bilo v rastlini konoplje, latinsko *Cannabis sativa* L., identificiranih 565 spojin, od tega 120 fitokanabinoidov, ki predstavljajo približno 24 odstotkov vseh naravnih produktov rastline ter 445 ne-kanabinoidnih spojin (Turner, Williams, Iversen in Whalley, 2017; ElSohly, Radwan, Gul, Chandra in Galal, 2017). Fitokanabinoidi se akumulirajo v sekretornih predelih žlezni trihomov, ki se večinoma nahajajo na ženskih cvetovih ter na zračnih predelih rastline. V nizkih koncentracijah so bili zaznani tudi v drugih delih rastline, vključno s semeni, koreninami in cvetnim prahom (Andre, Hausman in Guerriero, 2016). Količina kanabinoidov v listih, naj bi se vzdolž stebela, iz vrha proti dnu, zmanjševala (Pacífico, Miselli, Carboni, Moschella in Mandolino, 2008, po Andre in drugi, 2016). Poleg tega so koncentracije spojin odvisne od starosti in vrste rastline, pogojev za rast (hranila, vlaga in svetloba), časa žetve in pogojev kasnejšega shranjevanja (Khan, Warner in Wang, 2014, po Andre in drugi, 2016).

Najpogostejši kanabinoidi v rastlini *Cannabis sativa* L. so Δ^9 -tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC), Δ^8 -tetrahidrokanabinol (Δ^8 -THC), kanabigerol (CBG), kanabikromen (CBC), kanabidiol (CBD), kanabinol (CBN), Δ^9 -tetrahidrokanabivarin (THCV), kanabivarin (CBV) in kanabidivarin (CBDV). Kljub manjši zastopanosti so bili v zadnjih letih predmet proučevanja tudi kanabinodiol (CBND), kanabielsion (CBE), kanabicikliol (CBL) in kanabitriol (CBT) (Morales, Hurst in Reggio, 2017).

Kanabinoidi svoje učinke posredujejo preko kanabinoidnih receptorjev CB_1 in CB_2 ter tarčnih molekul izven endokanabinoidnega sistema, med katere štejemo ionske kanale, ne- CB_1 in CB_2 G-proteinsko sklopljene receptorje, encime in prenašalce. S svojo vezavo nanje aktivirajo ali zavirajo delovanje endokanabinoidnega sistema oziroma telesu lastnega kanabinoidnega sistema (Turner in drugi, 2017).

5.2 Endokanabinoidi in endogeni kanabinoidni sistem

Endogeni kanabinoidni sistem ali endokanabinoidni sistem je telesu lasten kanabinoidni sistem in zajema tako kanabinoidne receptorje ter njihove endogene ligande oziroma endokanabinoide kot tudi njihove biosintetične in katabolične poti ter encime. V telesu predstavlja obsežen nevromodulatorni in imunomodulatorni sistem, ki ima pomembno vlogo pri regulaciji velikega števila fizioloških procesov, in sicer razvoju osrednjega živčevja, sinaptični plastičnosti, razpoloženju, spominu, gibanju, regulaciji vnosa hrane, prenosu bolečine, imunskih funkcijah, delovanju gastrointestinalnega sistema, ravnovesju energije, razvoju kosti, regulaciji krvnega tlaka, plodnosti in odzivu celic na endogene vplive ter vplive okolja. Endokanabinoidi svoje biološke učinke sprožajo preko kanabinoidnih in ne-kanabinoidnih receptorjev ter metaboličnih poti arahidonske kisline (Toczek in Malinowska, 2018).

5.2.1 Kanabinoidna receptorja tipa 1 in tipa 2

Odkritje prvega kanabinodinega receptorja (CB₁) v podganjih možganih sega v leto 1990, kar je več kot dvajset let po odkritju Δ^9 -THC. Tri leta kasneje je sledilo še odkritje drugega kanabinoidnega receptorja (CB₂), ki je bil kloniran iz človeških promielocitičnih levkemičnih celic (Toczek in Malinowska, 2018). Receptorja CB₁ in CB₂ imata le 44% identičnosti zaporedja aminokislin, vendar obstaja večja podobnost na ravni njihovih vezalnih domen, kjer je identičnost zaporedij 68%, zato nekateri ligandi ne razlikujejo med vezavo na en ali drugi receptor (McPartland in Glass, 2002, po Ferjan idr., 2015).

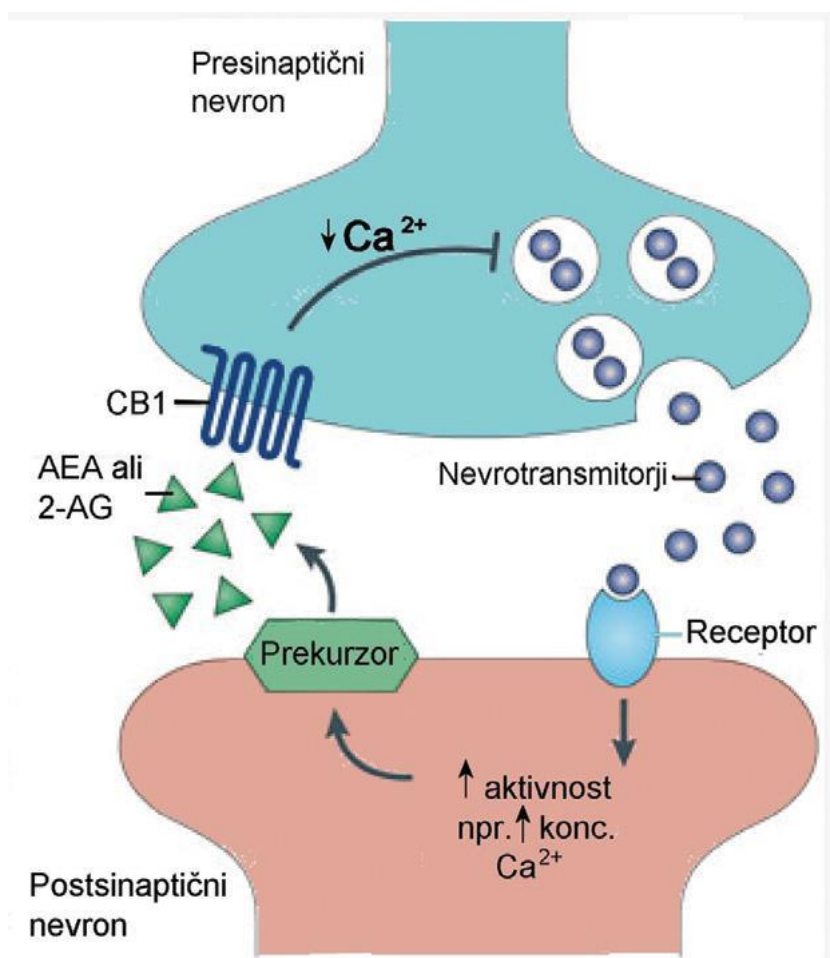
Kljub razlikam kanabinoidni receptor tipa 1 (CB₁) in kanabinoidni receptor tipa 2 (CB₂), pripadata družini 7-transmembranskih receptorjev, sklopljenih z regulatornim G_{i/o} proteinom (Pertwee, 2010, po Iannotti, Di Marzo in Petrosino, 2016). Mehanizem delovanja vključuje zaviranje aktivnosti encima adenilat ciklaze in aktivacijo z mitogenom aktiviranih protein-kinaz. Poleg tega lahko le CB₁ receptor, primarno preko G_o proteinov, uravnava napetostno odvisne ionske kanale s tem, da aktivira napetostno odvisne K⁺ kanale ter zavira napetostno odvisne Ca₂₊ kanale. CB₁ receptorji lahko v določenih primerih pri določenih celicah regulirajo adenilat ciklazo tudi preko G_s in G_q proteinov ali preko drugih G-protein neodvisnih mehanizmov (Ligresti in drugi, 2016).

Kanabinoidni receptorji so razširjeni po celotnem telesu sesalcev, ptic, plazilcev in rib, pri čemer prihaja do razlik v anatomski porazdelitvi (McPartland, Agraval, Gleeson, Heasman in Glass, 2006). CB₁ receptorje najdemo večinoma v osrednjem živčnem sistemu, vendar pa so prisotni tudi v perifernih tkivih. V možganih jih najdemo predvsem v regijah povezanih s kognicijo, spominom, razpoloženjem, kontrolo gibanja ter kontrolo motoričnih in senzoričnih funkcij avtonomnega živčnega sistema (Glass, Faull in Dragunow, 1997; Svíženská, Dubový in Šulcová, 2008).

Visoko gostoto CB₁ receptorjev je mogoče zaznati v hipokampusu, v malih možganih, bazalnih ganglijah (vključno s striatumom, globus palladius, entopedunkularnim jedrom in substanco nigro) (Svíženská in drugi, 2008). Poleg tega lahko veliko CB₁ receptorjev najdemo tudi v periakveduktni sivini in dorzalnem rogu hrbtenjače, ki imata pomembno vlogo pri modulaciji bolečine (Svíženská in drugi, 2008). Srednjo gostoto je mogoče zaznati v neokorteksu, amigdali, medialnem hipotalamusu ter solitarnem jedru (Svíženská in drugi, 2008). Nizko gostoto pa v talamusu, možganskem deblu in podaljšani hrbtenjači, kar pomaga razumeti odsotnost smrtno nevarnih učinkov na vitalne fiziološke funkcije v primerih zaužitja visokih odmerkov kanabinoidov (Glass in drugi, 1997; Svíženská in drugi, 2008; Ferjan in drugi, 2015).

V večini možganskih področij se CB₁ receptorji nahajajo presinaptično na živčnih končicah glutamatergičnih in GABA-ergičnih nevronov (Elphick in Egertová, 2001, po Iannotti in drugi, 2016). Nahajajo se lahko tudi postsinaptično, kjer oblikujejo heteromere z adenozniskimi, dopaminskimi, oreksinskimi, serotoninскими, opioidnimi in angiotensinskimi receptorji (Ligresti in drugi, 2016; Iannotti in drugi, 2016). Prav tako jih najdemo v glia celicah, zlasti astrocitih, kjer s svojo aktivacijo spodbujajo sproščanje živčnih prenašalcev (Iannotti in drugi, 2016). Zunaj osrednjega živčnega sistema se CB₁ receptor v manjši meri izraža v perifernih živcih ter skoraj vseh tkivih in organih sesalcev kot so: gastrointestinalni trakt, srce, jetra, trebušna slinavka, adrenalne žleze, imunski sistem, žilni endotelij, vranica, prostata, priželjc, kostni mozeg, razmnoževalni sistem, koža, maščobno tkivo, gladke mišice ter mišice skeleta (Ferjan in drugi, 2015; Mele in Drevenšek, 2015; Iannotti in drugi, 2016).

V nasprotju s CB₁ je gostota CB₂ receptorjev v možganih nizka, prisotni so predvsem v mikrogliji in astrocitih, vendar je zaradi nizke gostote njihova funkcionalna aktivnost vprašljiva (Ligresti in drugi, 2016). Primarno se nahajajo v celicah imunskega sistema, predvsem na limfocitih B in T, makrofagih in monocitih (Iannotti in drugi, 2016). Poleg tega se pojavljajo v perifernih celicah in organih kot so: gastrointestinalni trakt, vranica, mandlji, adrenalne žleze, pljuča, miokardium, gladke mišice, žilni endotelij, prostata, testisi, maternica, trebušna slinavka ter kosti (Mele in Drevenšek, 2015; Iannotti in drugi, 2016; Ligresti in drugi, 2016).



Slika 5.01: Retrogradna signalizacija kanabinoidov v sinapsi (povzeto po Ferjan in drugi, 2015).

Aktivacija kanabinoidnih receptorjev je posredovana z vezavo treh večjih skupin ligandov, in sicer kanabinoidov (npr. Δ^9 -THC) ter njihovih sintetičnih analogov, eikozanoidov (npr. AEA in 2-AG) in aminoalkilindolov. Obstaja še veliko drugih sintetičnih spojin, ki so se sposobne vezati na dva omenjena receptorja in izzvati različne učinke (Pertwee, 2010, po Iannotti in drugi, 2016). Vezava ligandov na CB_1 receptor in njegova posledična aktivacija ima ključno vlogo pri regulaciji funkcij in usode celic, predvsem nevronske aktivnosti in sproščanja živčnih prenašalcev (Elphick in Egertová, 2001, po Iannotti in drugi, 2016). Pri sproščanju živčnih prenašalcev v sinapsi uravnavajo tako vzdražne kot tudi zaviralne kroge farmakološkega prenosa (Mele in Drevenšek, 2015). Aktivacija CB_1 receptorjev vodi do retrogradnega zaviranja sproščanja acetilholina, dopamina, GABA, histamina, serotonina, glutamata, holecistokinina, D-aspartata, glicina in noradrenalina (Mele in Drevenšek, 2015). Poleg tega ima CB_1 receptor ključno vlogo pri vzdrževanju homeostaze (Iannotti in drugi, 2016).

Aktivacija CB_2 receptorjev zmanjša sproščanje vnetnih citokinov ali limfoangiogenih dejavnikov ter vpliva na aktivacijo celic imunskega sistema in regulira vnetne ter bolečinske odzive (Iannotti in drugi, 2016).

5.2.2 Alternativna kanabinoidna receptorja TRPV1 in GPR55

Kanabinoidna receptorja tipa 1 in tipa 2 sta najbolj raziskana receptorja endokanabinoidnega sistema, vendar nista edini tarči preko katerih kanabinoidi in endokanabinoidi posredujejo svoje učinke. Poleg CB₁ in CB₂ receptorjev sta bila kot domnevna kanabinoidna receptorja predlagana še TRPV1 in GPR55 (Iannotti in drugi, 2016).

5.2.2.1 TRPV1

Vaniloidni receptor tipa 1, znan tudi kot kapsaicinski receptor, spada v družino 6-transmembranskih napetostno odvisnih ionskih kanalov z dodatno znotrajcelično zanko, ki povezuje peto in šesto transmembransko domeno in s tem oblikuje poro za prehod ionov (Caterina, Schumacher, Tominaga, Rosen, Levine in Julius, 1997, po Iannotti in drugi, 2016). TRPV1 receptorji so neselektivni kationski kanalčki katerih značilnosti sta nizka občutljivost na napetost in neselektivna permeabilnost za monovalentne in divalentne katione, vključno z Mg²⁺, Ca²⁺ ter Na⁺ (Iannotti in drugi, 2016).

Vaniloidni receptorji tipa 1 so v veliki meri izraženi v dorzalnih ganglijih in senzoričnih živčnih vlaknih ter ne-nevronskih celicah in tkivih kot so keratinociti in skeletne mišice (Iannotti in drugi, 2016). V senzoričnih nevronih delujejo kot molekularni integratorji za več vrst senzoričnih dražljajev, ki sodelujejo pri razvoju in prenosu bolečine. V centralnih nevronih, kjer je njihova gostota nižja, so izraženi tako presinaptično kot tudi postsinaptično in sodelujejo pri regulaciji moči sinapse. Ob tem imajo določeno vlogo pri modulaciji tesnobe, depresije, bruhanja ter samoadministracije nikotina in alkohola, pri čemer sprožajo učinke nasprotno tistim, ki jih sprožajo CB₁ receptorji v enakem kontekstu (Iannotti in drugi, 2016). Aktivirani so s strani množice eksogenih in endogenih kemijskih spojin med katerimi so kapsaicin in njegovi analogi, določeni fitokanabinoidi, anandamid (AEA), palmitoiletanolamid (PEA), N-oleil-dopamin, N-arahidonoil dopamin (NADA) ter določeni derivati lipooksigenaz (Iannotti in drugi, 2016). Poleg tega lahko TRPV1 receptorje aktivirajo tudi fizični ali mehanski dražljaji kot so visoka temperatura, nizek pH ter osmotske spremembe (Iannotti in drugi, 2016). Njihova funkcija je v veliki meri odvisna od vezave ključnih regulatornih proteinov, ki povzročijo spremembe v stanju fosforilacije. Za aktivacijo oziroma sensitizacijo TRPV1 receptorja je potrebna fosforilacija, ki jo povzročijo adenozin trifosfat, proteinska kinaza A, proteinska kinaza C, protein, ki veže fosfoinozimid in fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat. Za inaktivacijo oziroma desenzitizacijo je potreben dvig znotrajceličnega Ca²⁺, kateri aktivira proteine kot npr. kalmudolin, ki zapre ionski kanalček ali Ca²⁺ odvisne fosfataze kot npr. calcineurin, ki defosforilirajo TRPV1 in ga tako inaktivirajo (Iannotti in drugi, 2016).

Njihova aktivacija prispeva k sinaptični plastičnosti, prenosu bolečine, nevronski vzdražnosti in nevrotoksičnosti, inaktivacija pa prispeva k analgezičnim, protivnetim in antikonvulzivnim učinkom (Iannotti in drugi, 2016).

5.2.2.2 GPR55

GPR55 oziroma z G-proteinom sklopljen receptor 55, je tako kot receptorja CB₁ in CB₂, del družine 7-transmembranskih receptorjev sklopljenih z regulatornim G proteinom (Baker in drugi, 2006, po Tudurí, Imbernon, Hernández-Bautista, Tojo, Fernø, Diéguez in Nogueiras, 2017). Kljub nizki homologiji s CB₁ in CB₂, ki znaša 13,5% za prvega ter 14,4% za drugega, se nanj veže veliko kanabinoidnih ligandov (Elbegdorj in drugi, 2013, po Tudurí in drugi, 2017). Prevladujoči endogeni ligand za ta receptor je lisofosfatidilinositol (LPI), aktiviran pa je lahko tudi s strani Δ^9 -THC ter drugih sintetičnih inverznih agonistov CB₁ receptorjev ter antagonista kanabidiola. Mogoče je, da se nanje v majhnih koncentracijah vežejo tudi drugi kanabinoidni ligandi kot so AEA, 2-AG, virodamin, noladin eter in PEA, vendar je potrebno poudariti, da so različne raziskave pokazale nasprotujoče si izsledke (Iannotti in drugi, 2016).

GPR55 receptorji se nahajajo tako v osrednjem živčnem sistemu kot tudi v perifernih tkivih. V človeških možganih jih najdemo v več regijah med katerimi so hipotalamus, nucleus accumbens, caudate nucleus, striatum ter putamen. V mišjih možganih pa jih poleg v zgoraj omenjenih področjih, najdemo tudi v hipokampusu, talamusu, korteksu in malih možganih. V perifernih tkivih so GPR55 receptorji prisotni v gastrointestinalnem traktu, jetrih, pankreasu, β -celicah in α -celicah, maščobnih celicah, osteoklastih in osteoblastih, imunskih celicah, placenti, ledvicah ter mastocitih (Tudurí in drugi, 2017). GPR55 naj bi sodelovali pri številnih fizioloških funkcijah, v povezavi z motorično aktivnostjo in koordinacijo, prenosom bolečine, modulacijo anksioznega vedenja ter vnosom hrane in porabo energije. Kljub dosedanjim ugotovitvam je razumevanje delovanja GPR55 receptorjev in njihove vloge v endokanabinoidnem sistemu, zaradi njihove kompleksnosti in vrstne specifičnosti, omejeno (Tudurí in drugi, 2017).

5.2.3 Endokanabinoidi

Endogeni kanabinoidi ali endokanabinoidi so naravne spojine, ki nastajajo v telesih sesalcev, ptic, plazilcev in rib ter sprožijo aktivacijo kanabinoidnih receptorjev CB₁ in CB₂. Kemijsko so derivati arahidonske kisline in so lahko amidi, estri ali etri z dolgimi nenasičenimi maščobnimi kislinami (Fonseca, Costa, Almada, Correira-da-Silva, Teixeira, 2013, po Ferjan in drugi, 2015). Njihova hidrofobna narava jim preprečuje potovanje na daljše razdalje po telesu, zaradi česar delujejo le v bližini mesta sinteze (Alger in Kim, 2011, po Ferjan in drugi, 2015).

Odkritje kanabinoidnih receptorjev CB₁ in CB₂ je privedlo do iskanja naravnih endogenih ligandov, ki se vežejo na ta receptorja. Iskanje je obrodilo sadove, ko je bil leta 1992 iz prašičjih možganov uspešno izoliran prvi endogeni delni agonist obeh kanabinoidnih receptorjev, opredeljen kot arahidoniletanolamid (AEA) in kasneje poimenovan anandamid (Dewane in drugi, 1992 po Iannotti in drugi, 2016). Tri leta po odkritju anandamida so znanstveniki uspeli iz pasjega črevesja izolirati še enega izmed ligandov za oba kanabinoidna receptorja, ki deluje kot popolni agonist in ga opredelili kot 2-arahidonilglicerol (2-AG) (Mecholaum in drugi, 1995, po Iannotti in drugi, 2016).

Do danes je bilo odkritih več endogenih kanabinoidov, ki jih lahko v grobem razdelimo na agoniste kanabinoidnih receptorjev ter antagonist ali inverzne agoniste kanabinoidnih receptorjev. Antagonista oziroma inverzna agonista kanabinoidnih receptorjev sta sfingosin in hemopresin, agonisti kanabinoidnih receptorjev pa so (Toczek in Malinowska, 2018):

- anandamid (AEA),
- 2-arahidonilglicerol (2-AG),
- noladin eter (2-arahidonil gliceril eter ali 2-AGE),
- N-arahidonoil dopamin (NADA),
- virodamin (O-arahidoniletanolamin ali OAE),
- oleamid (OA),
- dihomog- γ -linolenoiletanolamid (dihomog- γ -LEA),
- docosaheptaenoil-etanolanamid (DHEA),
- eikozapentaenoiletanolamid (EPEA).

5.2.3.1 Biosinteza, razgradnja in ponovni privzem endokanabinoidov

V nasprotju s klasičnimi nevrottransmiterji se endokanabinoidi ne skladiščijo v notranjosti celice, ampak se sintetizirajo po potrebi, v večini primerov kot posledica dviga znotraj celičnega Ca^{2+} . Najbolje raziskana predstavnik endokanabinoidov sta 2-AG ter AEA. Oba se sintetizirata iz membranskih fosfolipidov, njuna sinteza po poteka po več različnih poteh (Iannotti in drugi, 2016; Ligresti in drugi, 2016).

Biosinteza AEA se začne s prekursorjem, membranskim fosfolipidom, N-arahidonil-fosfatidil-etanolaminom (NArPE), ki nastane s N-arahidonilacijo fosfatidiletanolamina s strani Ca^{2+} odvisnih N-acetiltransferaz (NAT) (Ligresti in drugi, 2016; Toczek in Malinowska, 2018). Nato se lahko NArPE v AEA pretvori na vsaj štiri različne načine, in sicer: a) direktno s hidrolizo NArPE, na katero učinkuje NAPE-PLD; b) v treh korakih, s sekvečno deacilacijo NArPE s strani ABHD4 in hidrolizo glicerofosfo-AEA v AEA s strani glicerofosfodiesteraze E1 (GDE1); c) v dveh korakih s hidrolizo NArPE s posredovanjem fosfolipaze C (PLC), iz katerih nastane fosfoanandamid, ki je nato defosforiliran v AEA s strani PTPN22 fosfataze; ter d) s pretvorbo NArPE v 2-lizo-NarPE s strani fosfolipaze A₂, čemur sledi delovanje lizo-fosfolipaze D (Iannotti in drugi, 2016; Ligresti in drugi, 2016). Poleg tega je mogoče, da pride do kondenzacije med prosto arahidonsko kislino in etanolaminom, pri čemer kot katalizator posredujejo hidrolaze amidov maščobnih kislin (FAAH), ki imajo dvojno delovanje, in sicer delujejo kot sintasaze in amidaze, vendar so to opazili zgolj pri in-vitro poskusih (Toczek in Malinowska, 2018).

2-AG pa naj bi nastal iz prekursorja 2-arahidonil-diaglicerola, nastalega s hidrolizo PIP₂ s strani selektivne fosfolipaze C β (Toczek in Malinowska, 2018). Za razliko od AEA naj bi biosinteza 2-AG potekala izključno s hidrolizo diacilglicerola s strani dveh sn-1-specifičnih diaglicerol lipaz α ali β (Bisogno in drugi, 2003, po Ligresti in drugi, 2016).

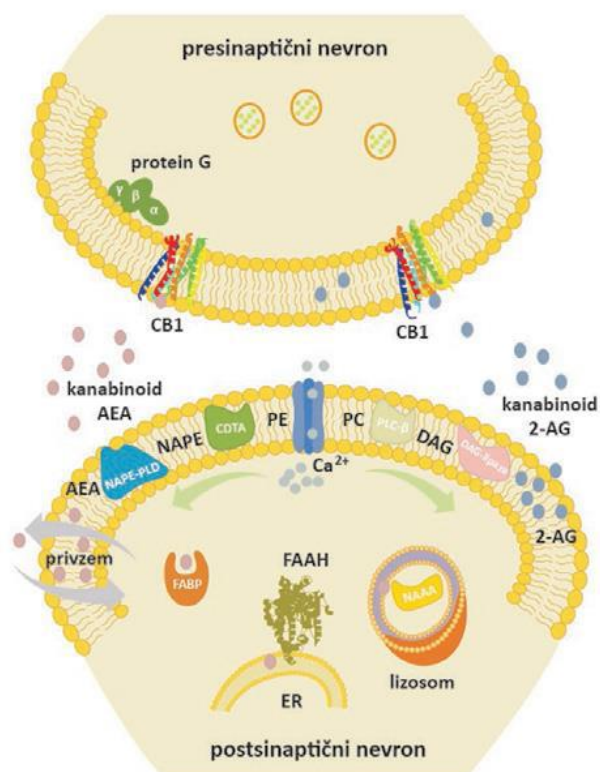
Za razgradnjo in inaktivacijo AEA ter 2-AG sta v veliki mera zadolžena dva posebna encima, in sicer hidrolaza amidov maščobnih kislin (FAAH), ki AEA razgradi v arahidonsko kislino in etanolamin ter monoglicerol lipaza (MAGL), ki 2-AG razgradi v arahidonsko kislino in glicerol (Ligresti in drugi, 2016). Poleg procesa hidrolize, degradacija endokanabinoidov v manjši meri poteka tudi s procesom oksigenacije, pri katerem sodelujejo ciklooksigenaze, lipooksigenaze in encimi družine citokrom P450, kar povzroča nastajanje lipidnih mediatorjev, ki jih poimenujemo eikozanoidi (Toczek in Malinowska, 2018). Potrebno je omeniti, da obstajajo med razgradnjo endokanabinoidov in eikozanoidov močne povezave, ki vključujejo hidrolizo endokanabinoidov kot vir arahidonske kisline za proizvodnjo eikozanoidov in oksigenacijo endokanabinoidov v inaktivne spojine ali metabolite, ki lahko aktivirajo kanabinoidne, eikozanoidne ali druge receptorje (Rouzer in Marnett, 2011, po Toczek in Malinowska, 2018).

Večina razpoložljivih podatkov o prehodu endokanabinoidov skozi celično membrano se osredotoča na AEA, kljub temu pa naj bi ostali endokanabinoidi membrano prečkali s posredovanjem podobnih mehanizmov (Toczek in Malinowska, 2018).

Predlagani so bili različni modeli ponovnega privzema AEA v celico; prvi predvideva, da bi lahko AEA kot lipofilna molekula prešel preko lipidnega dvosloja s preprosto difuzijo s pomočjo FAAH, kot posledica spremembe znotrajceličnega koncentracijskega gradienta. Drugi predlagani model predvideva, da bi lahko AEA celično membrano prečkal s procesom endocitoze. Po ugotoviti, da pri ponovnem privzemu AEA sodelujejo tudi različni proteini, je bil predlagan posodobljen model difuzije, pri katerem naj bi AEA po prehodu v celico, membranski transportni proteini prenesli na tarčna mesta, kjer bi se nato razgradil (Ligresti in drugi, 2016).

Poleg zgoraj naštetih mehanizmov obstaja možnost prisotnosti nespecifičnega endokanabinoidnega membranskega prenašalca, vendar do sedaj še ni dovolj jasnih dokazov o njegovem obstoju (Ligresti in drugi, 2016; Toczek in Malinowska, 2018).

Opisan je tudi integriran model, ki združuje vse do sedaj zbrane podatke o celičnem prenosu AEA. V skladu s tem modelom naj bi specifični membranski proteini prenesli AEA preko lipidnega dvosloja, v katerem bi ga znotrajcelični prenašalci premestili na primerna tarčna mesta, kjer bi se nato razgradil (Nicolussi in Gertsch, 2015, po Toczek in Malinowska, 2018).



Slika 5.02: Sinteza in razgradnja endokanabinoidov (povzeto po Ferjan in drugi, 2015).

5.3 Sintetični kanabinoidi

Sintetični kanabinoidi so heterogena skupina v laboratoriju sintetiziranih spojin, ki je nastala z namenom proučevanja endokanabinoidnega sistema ter potencialne terapevtske uporabe. Vežejo se na kanabinoidne receptorje in sprožajo podobne učinke kot kanabinoidi, vendar je njihov učinek od 2- do 100-krat močnejši. Delujejo protibolečinsko, antiemetično, antikonvulzivno, protivnetno, zavirajo rast rakavih celic ter pripomorejo pri izgubi telesne teže. Večina sintetičnih kanabinoidov je analogov delta-9-tetrahidrokanabinola, analogi ne-psihoaktivnih kanabinoidov se pojavljajo redkeje in so manj raziskani. Fiziološki in psihoaktivni učinki sintetičnih kanabinoidov so podobni učinkom Δ^9 -THC, vendar je njihova intenziteta veliko večja, kar se kaže v večjem številu zdravniških in psihiatričnih intervencij. Med nevarnejše stranske učinke štejemo: bruhanje, težave z dihanjem, povišan krvni tlak, hitrejši srčni utrip, bolečine v prsih, mišične krče, paranojo, psihotične epizode, samomorilna nagnjenja, kognitivne motnje, odpoved ledvic ter izgubo zavesti in tudi smrt (Castaneto, Gorelick, Desrosiers, Hartman, Pirard in Huestis, 2014).

5.4 Terapevtski potencial kanabinoidov

V zadnjih desetletjih je endokanabinoidni sistem pritegnil veliko zanimanja kot potencialna terapevtska tarča za zdravljenje in lajšanje simptomov številnih patoloških stanj. Kot je bilo že predhodno omenjeno, je endokanabinoidni sistem razširjen po celotnem telesu in sodeluje pri regulaciji številnih fizioloških procesov. Poleg tega ima pomembno vlogo pri patofiziologiji širokega nabora bolezenskih stanj (Fraguas-Sánchez in Torres-Suárez, 2018). Do danes je bilo odkritih veliko primerov, pri katerih obstajajo povezave med proučevano boleznijo in alteracijo v endokanabinoidnem sistemu, kjer prihaja do sprememb v gostoti kanabinoidnih receptorjev, njihovi učinkovitosti vezave ter nivoju endokanabinoidov (AEA ter 2AG) v različnih tkivih. Slednje so bile zaznane tako pri ljudeh kot živalih, in sicer pri različnih vrstah bolečine in vnetij, debelosti, nevroloških, psihiatričnih, kardiovaskularnih, gastroenteroloških, metabolnih, jetrnih, alergijskih in avtoimunih obolenjih ter raku (Di Marzo, 2008). V večini primerov, pri katerih je prišlo do sprememb v endokanabinoidnem sistemu, je bil nivo endokanabinoidov t.i. endokanabinoidni ton povišan. Povišan endokanabinoidni ton bi lahko pri nekaterih boleznih (npr. nevrodegenerativna obolenja), deloval avtoprotektivno in s svojo aktivacijo zmanjšal simptome ali celo upočasnil nastanek bolezni. V določenih primerih pa bi se lahko povezoval z nastankom in razvojem bolezni (npr. debelost in prenehanje) (Di Marzo, 2008; Toczek in Malinowska, 2018).

Pri določenih patofizioloških stanjih lahko aktivacija endokanabinoidnega sistema pripomore k izboljšanju simptomov, vendar se lahko ti tudi poslabšajo, pri čemer prihaja do individualnih razlik. Takšne primere opazamo pri tesnobi, depresiji, motnjah hranjenja, cirozi jeter, osteoporozi, gastrointestinalnem vnetju ter raku (Di Marzo, 2008; Toczek in Malinowska, 2018). Na začetku poteka določenega patološkega stanja bi lahko endokanabinoidni sistem kot lokalni modulatorni sistem, pomagal pri ponovni vzpostavitvi homeostaze v telesu. Ob napredovanju bolezni je mogoče, da pride do deregulacije v delovanju endokanabinoidnega sistema, kar lahko vodi do nezaželenih učinkov in poslabšanja simptomov (Di Marzo, 2008).

Iz literature je razvidno, da ima lahko uporaba kanabinoidov oziroma zdravil, ki modurirajo endokanabinoidni sistem terapevtsko vlogo pri zdravljenju ali lajšanju simptomov velikega števila bolezni, med katere sodijo: anoreksija, Alzheimerjeva bolezen, anksiozne motnje, depresija ter post-travmatska stresna motnja, epilepsija, glavkom, Huntingtonova bolezen, motnje v gastrointestinalnem sistemu, multipla skleroza, Parkinsonova bolezen, različne vrste raka in tumorjev ter Tourettov sindrom (Maurya and Velmurugan, 2018; Fraguas-Sánchez in Torres-Suárez, 2018). Dokazano je, da kanabinoidi delujejo protibolečinsko, protivnetno, antiemetično in nevroprotektivno ter tako predstavljajo alternativo za lajšanje simptomov bolezni, pri katerih konvencionalno zdravljenje ni bilo uspešno (Mele in Drevenšek, 2015).

5.5 Trenutno dostopne oblike zdravljenja

Kljub velikemu številu bolezni, pri katerih se je zdravljenje s kanabinoidi oziroma zdravili, ki modilirajo endokanabinoidni sistem, izkazalo kot obetavno, sta trenutno na trgu dostopni le dve zdravili v obliki ekstrakta konoplje in dve zdravili, ki vsebujeta sintetična analoga kanabinoidov. Dronabinol (tržni imeni Marinol® in Syndros®) je sintetična oblika $\Delta 9$ -THC in se uporablja za zmanjševanje slabosti in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija ter kot spodbujevalec apetita pri bolnikih z aidsom in anoreksijo. Za podobne indikacije je na nekaterih trgih na voljo nabilon (tržni imeni Cesamet® in Canemes®), sintetični analog dronabinola. Uporablja se za zmanjševanje slabosti in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, v nekaterih državah pa tudi kot sredstvo za zmanjševanje kronične bolečine (Fraguas-Sánchez in Torres-Suárez, 2018; Gonçalves in drugi, 2019).

Drugi dve zdravili, v obliki ekstrakta konoplje, sta nabiksimol (tržno ime Sativex®) in Epidiolex®. Nabiksimol je izvleček kanabinoidov iz konoplje, ki vsebuje $\Delta 9$ -THC in CBD (v razmerju 1:1) in se uporablja za zdravljenje spastičnosti pri pacientih z multiplo sklerozo, poleg tega pa bi lahko pozitivno deloval tudi pri lažšanju nevropatične bolečine ter bolečine, ki je posledica rakavih obolenj. Epidiolex je izvleček iz konoplje, ki vsebuje visoko prečiščeno obliko CBD in je prvo in edino zdravilo na osnovi kanabidiola, odobreno s strani ameriškega Zveznega urada za hrano in zdravila (FDA). Na ameriškem trgu je dostopno od leta 2018 in se uporablja za zdravljenje redkih oblik epilepsije, Dravet sindroma in Lennox-Gastaut sindroma (Fraguas-Sánchez in Torres-Suárez, 2018; Gonçalves in drugi, 2019).

V medicinske namene je vse pogostejša uporaba pripravkov iz konoplje ter rastlinskih vršičkov (npr. Tilray® ali Bedrocan®) vendar se pogoji uporabe med državami razlikujejo. Indikacije za uporabo vključujejo bolečine in mišično zakrčenost pri bolnikih z multiplo sklerozo ali poškodbami hrbtenjače; slabost, bruhanje in izgubo teže pri rakavih bolnikih ali bolnikih z aidsom; slabost in bruhanje povezani s kemoterapijo ali radioterapijo pri zdravljenju rakavih obolenj; pri hepatitistu C, okužbe s HIV in aidsom; kronični bolečini; pri Tourettovem sindromu ter pri glavkomu, ki je neodziven na druga zdravljenja (Mele in Drevenšek, 2015).

Konopljo je mogoče uporabiti na različne načine in v različnih oblikah, pri čemer prihaja do razlik v biološki uporabnosti, hitrosti absorpcije in trajanju učinka. Najpogostejši način vnosa konoplje je kajenje posušenih vršičkov ženske rastline *Cannabis sativa* L. Vnos je mogoč v obliki čajev, hrane in tinktur ter s pomočjo vaporizacije, prav tako pa so na trgu prisotni raznorazni farmacevtski pripravki, ki vsebujejo bodisi čiste kanabinoide ali ekstrakte konoplje, ti so lahko sintetični ali naravni (Hazekamp, Ware, Muller-Vahl, Abrams in Grotenhermen, 2013).

Na raven absorpcije vpliva način aplikacije in oblika zdravila. Pri kajenju konoplje je biološka uporabnost THC 2-56%, učinek pa zaradi hitre absorpcije THC v krvni obtok preko pljuč, nastopi v 15-30 minutah in izzveni v 2-3 urah (Mele in Drevenšek, 2015). Po peroralnem zaužitju je absorpcija nekoliko počasnejša in traja od 30 minut do dveh ur. Biološka uporabnost je v tem primeru 10-20%, deloma tudi zaradi metabolizma prvega prehoda. Zaradi kontinuirane počasne absorpcije iz črevesja je delovanje podaljšano. Da se izognemo metabolizmu prvega prehoda, se v medicinske namene pogosto uporablja oralno pršilo (Mele in Drevenšek, 2015). Kanabinoidi v telesu sprožajo različne učinke, ki jih glede na nivo delovanja razdelimo na psihoaktivne (delujejo evforično, anksiolitično, antipsihotično in sedativno) ter fiziološke (delujejo analgetično, protivnetno, antiemetično, antioksidativno, spazmolitično, antibiotično in antikonvulzivno). Poleg zelenih učinkov lahko uporaba konoplje povzroči stranske oziroma neželene učinke med katere spadajo: občutki tesnobe, neugodje, panični napadi, zmanjšana sposobnost koncentracije, oslabljen kratkoročni spomin ter izkrivljeno zaznavanje časa (Mele in Drevenšek, 2015). Poleg licenciranih zdravil in drugih do sedaj uveljavljenih oziroma zakonsko dovoljenih metod zdravljenja, ki delujejo na podlagi modulacije endokanabinoidega sistema, bi bila lahko obetavna strategija za zdravljenje mnogih boleznih uporaba zdravil, ki preprečujejo razgradnjo endokanabinoidov. Le-te lahko razdelimo v dve skupini, in sicer zaviralce razgradnje endokanabinoidov ter zaviralce privzema (Toczek in Malinowska, 2018).

5.6 Tveganja pri uporabi kanabinoidov

5.6.1 Neželeni učinki pri uporabi kanabinoidov

V zadnjih letih je razpon raziskav, ki se ukvarjajo z odkrivanjem in proučevanjem terapevtskega delovanja kanabinoidov vse večji, ob čemer postaja večje tudi zanimanje širše javnosti za konopljo ter izdelke, ki vsebujejo kanabinoide. To lahko predstavlja težavo, saj imajo kanabinoidi poleg pozitivnih tudi negativne učinke (Khalsa in Baler, 2019).

5.6.1.1 Učinki na srčno-žilni sistem

Skozi leta število posameznih zabeleženih primerov ter manjših študij o učinkih akutne ali kronične uporabe konoplje na srčno-žilni sistem, postopoma narašča (Khalsa in Baler, 2019). Uporaba konoplje lahko povzroči povišan srčni utrip ter krvni tlak in znižan žilni upor, zaradi česar lahko pri določenih uporabniki pride do ortostatske hipotenzije. Po dolgotrajni izpostavljenosti in nastopu tolerance lahko tako hiper- kot tudi hipotenzivni učinki uporabe konoplje sčasoma oslabijo ali izginejo. Poleg tega se uporaba konoplje povezuje s povišanim tveganjem za aritmijo, ishemični infarkt, ponavljajoči ali akutni koronarni sindrom, miokardni infarkt ter periferno vaskularno boleznijo, znano tudi kot arteritis zaradi konoplje. Uporaba konoplje predstavlja dejavnik tveganja za nastanek srčno-žilnih obolenj pri mlajši in starejši populaciji tudi v primerih, kjer ni znanih dejavnikov tveganja. Kljub temu, da povezava med uporabo konoplje in tveganjem za razvoj srčno-žilnih obolenj ter povečano smrtnostjo doslej ni bila nedvoumno dokazana, je priporočeno, da se posamezniki z že obstoječo kardiovaskularno boleznijo izogibajo uporabi konoplje in njenih derivatov (Mele in Drevenšek, 2015; Khalsa in Baler, 2019).

5.6.1.2 Učinki na dihala

Konoplja se večinoma uživa s kajenjem, v obliki zvitka ali s pomočjo naprave, pomešano s tobakom ali samo po sebi. Tako kot tobačni dim, vsebuje tudi konopljin dim več različnih snovi, med katerimi so nekatere kancerogene ali pa imajo druge zdravju škodljive učinke. Uporabniki konoplje v povprečju pokadijo manj zvitkov konoplje kot kadilci cigaret, vendar lahko zaradi načina kajenja konoplje (dalj časa trajajoča in globlja inhalacija) pride v pljuča več škodljivih snovi kot pri kajenju tobaka. Kljub temu naj bi bilo tveganje za pulmonarne komplikacije pri ljudeh relativno nizko in veliko nižje kot pri kroničnem kajenju tobaka, predvsem pri zmernih uporabnikih konoplje. Dolgotrajna in redna uporaba konoplje je povezana z okrepljenimi simptomi bronhitisa, vnetjem dihalnih poti, kroničnim kašljem, večjo količino sluzi ter poškodbami večjih dihalnih poti. Kajenje konoplje povzroča predrakave histopatološko dokazane spremembe, dolgotrajno kajenje pa lahko poveča tveganje za nastanek raka. Do sedaj ni še nobena izmed epidemioloških študij nedvoumno dokazala povezave med uporabo konoplje in boleznimi pljuč ter nastankom raka, poleg tega pa obstaja možnost, da ima akutna uporaba konoplje celo pozitiven vpliv na dihalne poti (Mele in Drevenšek, 2015; The National Academics of Sciences, Engineering, Medicine, 2017; Khalsa in Baler, 2019).

5.6.1.3 Učinki na reproduktivni in endokrini sistem

Kronična uporaba konoplje ima lahko potencialne negativne učinke na več endokrinih sistemov ter endokanabinoidno signalizacijo v vseh stadijih nosečnosti. Predklinični dokazi kažejo, da lahko kronična izpostavljenost $\Delta 9$ -THC negativno vpliva na spermatogenezo ter na preživetje in gibljivost semenčič pri glodalcih. Učinki uporabe konoplje na reproduktivni in endokrini sistem pri človeku, zaradi nekonsistentnosti rezultatov, niso dokazani. Ravno to pa je razlog, zaradi katerega uporaba konoplje ali kanabinoidov med nosečnostjo ni priporočljiva, saj obstaja tveganje za spremembe v razvoju ploda, nižje porodne teže in drugih komplikacij (The National Academics of Sciences, Engineering, Medicine, 2017; Khalsa in Baler, 2019).

5.6.1.4 Odvisnost, toleranca, odtegnitveni učinki in toksičnost

Toleranca za večino učinkov konoplje ter odtegnitveni sindrom sta bila dokazana v študijah na živalih in ljudeh. Odtegnitveni sindrom se kaže v podobni obliki kot odtegnitev od alkohola, opiatov in benzodiazepinov ter vključuje nemir, nespečnost, tesnoba, povečano agresijo ter mišični tremor (Mele in Drevenšek, 2015).

Kronična uporaba konoplje lahko vodi do odvisnosti. Nedolgo nazaj je bila odvisnost od konoplje uradno klasificirana v DSM-5 z imenom »motnja uporabe konoplje«, za katero je značilna nadaljna uporaba konoplje, kljub negativnim zdravstvenim posledicam. Konoplja ima relativno nizko tveganje za toksičnost saj je usodni odmerek praktično nemogoče zaužiti. Kljub temu obstaja tveganje za zastrupitev pri otrocih, mladostnikih ter neizkušenih uporabnikih, vendar le-ta običajno ne povzroči trajnih zdravstvenih posledic (Mele in Drevenšek, 2015; The National Academics of Sciences, Engineering, Medicine, 2017; Cohen, Weizman in Weinstein, 2019).

5.6.1.5 Vedenjski učinki, učinki na kognitivne sposobnosti in tveganje za razvoj psihiatričnih obolenj

Uporaba konoplje povzroča različne psihoaktivne učinke, ki so največkrat opisani kot prijetni in sproščujoči, ob čemer se lahko pojavi blaga evforija, zaznavanje časa postane popačeno, vzdraženost vseh čutil se poveča, sposobnost koncentracije, kratkoročnega spomina in kognitivne funkcije se zmanjšajo, motorna koordinacija pa je oslABLJENA. Zaradi svojih psihoaktivnih učinkov je uporaba konoplje pri voznikih povezana s povečanim tveganjem za vključitev v prometnih nesrečah. Pogosta ali prekomerna uporaba konoplje lahko pri nekaterih ljudeh povzroči občutke neugodja, tesnobe ali panike. Akutna uporaba konoplje lahko povzroči tudi psihotične simptome in psihoze pri ranljivih posameznikih, kronična uporaba pa se povezuje s povišanim tveganjem za razvoj shizofrenije. Na vprašanje o dolgoročnih učinkih konoplje na kognitivne funkcije, ni jasnega odgovora. Večina študij z uporabo tehnik možganskega slikanja prikazuje podoben vzorec hiperaktivnosti možganov pri uporabnikih konoplje v primerjavi z neuporabniki, vendar so kognitivne sposobnosti, kljub hiperaktivnosti, normalno ohranjene. Tveganje za nastanek trajnih okvar je povečano pri otrocih in mladostnikih ter v primerih uporabe prekomernih in prepogostih velikih odmerkov, ki se nikoli ne uporabljajo v terapevtske namene (Mele in Drevenšek; Cohen in drugi, 2019).

5.6.1.6 Drugi učinki

V določenih primerih lahko uporaba konoplje ali kanabinoidov povzroči tako imenovani kanabinoidni sindrom prekomernega bruhanja, za katerega so značilni slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu. Uporaba konoplje vpliva na cirkadiani ritem in faze spanje, pri čemer se skrajša REM faza spanja, podaljša pa se faza globokega spanca. Uporaba konoplje je lahko vzrok nižje kvalitete spanja ter nespečnosti, predvsem pri neizkušenih ali kroničnih uporabnikih, po drugi strani pa lahko skrajša latenco spanja in omogoči hitrejši spanec (Khalsa in Baler, 2019).

Potrebno je dodati, da se vsi zgoraj opisani neželeni učinki ne nanašajo zgolj na posamezne kanabinoide ampak predstavljajo kompleksnejšo sliko, ki zajema tako fitokanabinoide kot tudi druge spojine, prisotne v rastlini. Ob tem je vredno omeniti, da literatura na tem področju ni homogena, posledično oblikovanje trdnih zaključkov ni možno, zaradi nasprotujočih in inkonsistentnih dokazov (Khalsa in Baler, 2019).

5.6.2 Interakcije z drugimi zdravili

Metabolizem $\Delta 9$ -THC v največji meri poteka v jetrih preko izoenzimov citokroma P-450, zaradi česar lahko pri presnovi $\Delta 9$ -THC pride do interakcij med zdravili, ki se metabolizirajo po isti poti. Druga zdravila lahko povečajo ali oslabijo učinke, ki jih ima $\Delta 9$ -THC in obratno. Mogoče je tudi, da so določeni učinki oslabljeni, drugi pa povečani. Najpogostejše posledice kliničnih interakcij so povečanje sedativnih učinkov drugih psihoaktivnih snovi (alkohol, benzodiazepini) in interakcije s snovmi, ki delujejo na srce in cirkulacijo (amfetamini, adrenalin, atropin, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki, triciklični antidepresivi). V nekaterih primerih so lahko učinki interakcije med zdravili celo zaželeni, in sicer pri uporabi pripravkov iz konoplje hkrati z mišičnimi relaksansi, bronhodilatatorji, analgetiki, antiemetiki in zdravili za glavkom (Grotenhermen, 2004).

6 TERAPEVTSKI POTENCIAL KANABINOIDOV PRI ZDRAVLJENJU ANKSIOZNIH MOTENJ

Konoplja se zaradi svojih različnih učinkovin uporablja že več tisočletij. V farmakopeji in ljudski medicini se je dosledno pojavljala kot zdravilo za bolečine, mišične krče, pomanjkanje apetita, slabost, nespečnost, astmo ter depresijo (Earleywine, 2002). Najpogostejši razlog zaradi katerega se uporablja še dandanes, je po poročanjih uporabnikov, predvsem za zmanjševanje napetosti in anksioznosti ter njenega blagodejnega vpliva na razpoloženje (Korem in drugi, 2016; Patel in drugi, 2017). Poleg tega je zanimiva tudi visoka stopnja komorbidnosti med uporabo konoplje in psihiatričnimi obolenji (npr. pri posameznikih s PTSM je uporaba konoplje zelo razširjena). Vprašanje, ki se ob tem pojavlja je, ali je konoplja vzrok za povečano stopnjo psihiatričnih bolezni med njenimi uporabniki ali oblika samozdravljenja (Tambaro in Bortolato, 2012). V podporo slednji hipotezi obstajajo podatki, ki kažejo, da lahko uporaba konoplje ter kanabinoidnih spojin obvladuje določene simptome pri PTSM (Patel in drugi, 2017). Različne študije so med drugim nakazale na vpletenost endokanabinoidnega sistema pri modulaciji HPA osi in uravnavaju stresa ter anksioznosti (Korem in drugi, 2016).

Deloma so prav to razlogi, zaradi katerih so endokanabinoidi v zadnjih letih postali področje zanimanja za razvoj novega razreda zdravil, s pomočjo katerega bi lahko zdravili anksioznost in z anksioznostjo povezane motnje (Patel in drugi, 2017).

6.1 Endokanabinoidni sistem in možganske regije vključene pri anksioznosti

Endokanabinoidni sistem je razširjen po celotnem telesu sesalcev. Nikakršna novost torej ni, da je omenjeni sistem močno povezan z nevroanatomskimi področji vključenimi pri stresnem odzivu in anksioznosti (Micale in drugi, 2013).

Kot je bilo že predhodno omenjeno, je mogoče visoko gostoto CB₁ receptorjev zaznati v hipokampusu, srednjo gostoto v neokorteksu, amigdali in medialnem hipotalamusu, nizko pa v možganskem deblu (Svíženská in drugi, 2008).

V prefrontalnem korteksu so CB₁ receptorji primarno izraženi na GABAergičnih internevronih, v manjši meri pa so izraženi tudi na glutamatergičnih živčnih končičih (Lafourcade in drugi, 2007, po Lisboa in drugi, 2017). V hipokampusu so CB₁ receptorji v veliki meri izraženi na GABAergičnih živčnih končičih, prisotni pa so tudi na glutamatergičnih in serotonergičnih nevronih (Lisoba in drugi, 2017). V amigdali, kjer prihaja do razlik v gostoti CB₁ receptorjev med bazolateralnim in centralnim jedrom, je v prvem gostota CB₁ receptorjev visoka medtem, ko jih v drugem skoraj ni mogoče zaznati (Häring in drugi, 2012).

V BNST so CB₁ receptorji prisotni na GABAergičnih in glutamatergičnih živčnih končičih (Puente in drugi, 2010, po Häring in drugi, 2012). Kljub temu, da se velika večina CB₁ receptorjev v limbičnih področjih nahaja na GABAergičnih in glutamatergičnih nevronih, se nahajajo tudi na serotonergičnih in noradrenergičnih živčnih končičih, kar še dodatno razloži endokanabinoidno modulacijo teh področij (Häring in drugi, 2012).

Poleg receptorjev lahko v PFC, hipokampusu in amigdali zaznamo tudi encime, odgovorne za sintezo in presnovo endokanabinoidov. FAAH je v veliki meri izražena na celičnih telesih in dendritih glutamatergičnih nevronov. Na GABAergičnih internevronih, kjer je gostota CB₁ receptorjev največja, je ni mogoče zaznati (Häring in drugi, 2012).

MAGL je izražena tako na GABAergičnih kot tudi glutamatergičnih nevronih, vendar se v večjem delu nahaja na aksonskih terminalih glutamatergičnih nevronov (Gulyas in drugi, 2004, po Häring in drugi, 2012). Podobno kot pri CB₁ receptorju, je gostota FAAH in MAGL v bazolateralnem jedru amigdale visoka, v centralnem jedru amigdale pa je gostota le-teh bistveno nižja (Ramikie in Patel, 2012, po Häring in drugi, 2012).

V možganskem deblu so CB₁ receptorji izraženi na noradrenergičnih nevronih v LC in serotonergičnih nevronih v jedrih rafe. Encima odgovorna za sintezo in razgradnjo endokanabinoidov v LC nista bila zaznana, medtem ko je bila FAAH zaznana v dorzalnih in medialnih jedrih rafe. Sestavni deli endokanabinoidnega sistema so bili zaznani tudi znotraj HPA osi, in sicer v PVN, v katerem je izražen CB₁ receptor (Häring in drugi, 2012).

6.2 Vpliv stresa na endokanabinoidni sistem

Stres povzroči sproščanje endokanabinoidov kar aktivira endokanabinoidni sistem. Slednji deluje kot homeostatski ali varovalni mehanizem, katerega funkcija je zaviranje prekomernega delovanja HPA osi in spodbujanje vrnitve le-te na izhodiščno vrednost po odstranitvi stresorja. Ob hipotetični izgubi endokanabinoidnega sistema bi se okrepili negativni učinki stresa na možgane, ker bi stresni odziv posledično trajal dalj časa, sprožili pa bi ga lahko že blažji dražljaji. Pomemben dejavnik, ki določa učinke stresa na endokanabinoidni sistem oziroma obseg s stresom povzročenih sprememb, je trajanje stresnega dražljaja, pri čemer moramo ločiti med pojavom razlik med akutnim in kroničnim stresom (Hillard, 2014).

6.2.1 Glukokortikoidi in endokanabinoidni sistem

Nedavne študije na glodalcih podpirajo hipotezo, da glukokortikoidi modulirajo sproščanje glutamata in GABA kot posledica okrepljene endokanabinoidne signalizacije, ki vključuje aktivacijo kanabinoidnih receptorjev in drugih ne-kanabinoidnih tarč na podlagi endokanabinoidov (Hillard, 2014). Glukokortikoidi naj bi z delovanjem preko membranskega receptorja sprožili hitro sintezo endokanabinoidov (Di, Malcher-Lopes, Marcheselli, Bazan in Tasker, 2005, po Hillard, 2014). V hipotalamusu je bil po vnosu kortikosterona ali izpostavljenosti stresu zaznan povečan nivo 2-AG (Hillard, 2014). Vnos kortikosterona v hipotalamus je ob povečanem nivoju 2-AG in aktivaciji endokanabinoidnega sistema, natančneje CB₁ receptorja, zaviral sproščanje glutamata (Di, Malcher-Lopes, Halmos in Tasker, 2003, po Häring in drugi, 2012). Po izpostavljenosti stresu je bilo v mPFC in hipokampusu zaznano povečanje nivoja 2-AG, ki preko CB₁ receptorske aktivacije zavira sproščanje GABA (Hillard, 2014).

Domneva se, da so glukokortikoidi in endokanabinoidni sistem vpleteni pri delovanju HPA osi. Glukokortikoidi se kot odziv na stres sprostijo v obtok. Aktivacija glukokortikoidnih receptorjev v PVN hipotalamusa s strani kortikosterona, sproži hitro sintezo endokanabinoidov. Slednji aktivirajo CB₁ receptorje na glutamatergičnih živčnih končičih, ki nato zavirajo sproščanje glutamata v nevrosekretornih celicah odgovornih za sproščanje CRH. Posledično pride do šibkejšega vzdraženja HPA osi in zmanjšanjega odziva na stres (Hill in drugi, 2011; Häring in drugi, 2012). Po odstranitvi stresorja je za prekinitev delovanja HPA osi potrebna aktivacija projekcijskih nevronov iz mPFC. V mPFC glukokortikoidi povzročijo zapoznelo povečanje nivoja 2-AG, ki preko CB₁ receptorske aktivacije zavira sproščanje GABA. Zaviranje le-tega vodi do aktivacije projekcijskih nevronov mPFC, ki prispevajo k prekinitvi sproščanja kortikosterona (Hill in drugi, 2011). Na podlagi opisanih mehanizmov bi lahko bil endokanabinoidni sistem vpleten pri negativni povratni zanki HPA osi in zaviranju sproščanja glukokortikoidov po izpostavljenosti stresu (Hill in drugi, 2011; Häring in drugi, 2012). Povezava med glukokortikoidi in endokanabinoidnim sistemom naj bi imela vlogo tudi pri regulaciji vzdražnega prenosa na serotonergičnih nevronih v dorzalnih jedrih rafe (Wang, Shen in Haj-Dahmane, 2012, po Hillard, 2014).

Endokanabinoidni sistem bi lahko, v povezavi z glukokortikoidi, deloval kot drugotni prenašalec v možganskih regijah, vpletenih pri stresnem odzivu, in sicer tako, da glukokortikoidom na podlagi endokanabinoidne modulacije omogoči hitro spreminjanje sinaptične aktivnosti (Hill in McEwen, 2009, po Hillard, 2014).

Povečano sproščanje endokanabinoidov, kot posledica stresa, je bilo opaženo tudi pri ljudeh. V študiji socialnega stresnega testa so zaznali povečan nivo AEA v serumu, ki je bil odzvet takoj po prekinitvi stresorja (Dlugos in drugi, 2012, po Crowe, Nass, Gabella in Kinsey, 2014).

6.2.2 Učinki akutnega stresa na endokanabinoidni sistem

Akutna izpostavljenost stresu povzroči spremembe v endokanabinoidni signalizaciji, ki so v večini primerov kratkotrajne narave (Häring in drugi, 2012). Kot že predhodno omenjeno, izpostavljenost akutnemu stresu povzroči povišanje nivoja 2-AG v hipotalamusu in mPFC pri glodalcih (Hill in drugi, 2011; Hillard, 2014).

Po drugi strani lahko izpostavljenost akutnemu stresu pri glodalcih privede do povečanja aktivnosti encima FAAH in zmanjšanja nivoja AEA v amigdali in PFC (Hillard, 2014). Glukokortikoidi naj ne bi sodelovali pri zmanjšanju nivoja AEA, saj eksogeni glukokortikoidi povzročijo hitro povečanje nivoja AEA v amigdali, hipokampusu in hipotalamusu (Hillard, 2014).

Nedavni podatki kažejo, da je lahko zmanjšanje nivoja AEA posledica delovanja kortikotropin-sproščujočega hormona; ta namreč z delovanjem na CRH₁ receptorjih poveča aktivnost encima FAAH in hkrati zmanjšuje nivo AEA v amigdali. Sprememba v endokanabinoidni signalizaciji posredovana preko CRH in zmanjšanje nivoja AEA lahko predstavlja predhoden oziroma "zgodnji" mehanizem odziva amigdale na stres, ki bi omogočil oblikovanje s stresom in anksioznostjo povezanega vedenja (Gray in drugi, 2015).

6.2.3 Učinki kroničnega stresa na endokanabinoidni sistem

Kronični stres povzroča povečano izločanje kortikosterona, hiperaktivnost HPA osi v odzivu na stres ter povečano anhedonijo in anksiozno vedenje (Willner, 2005, po Hillard, 2014). Kronična izpostavljenost stresu lahko povzroči dolgotrajne spremembe v endokanabinoidni signalizaciji na podlagi sprememb v izražanju CB₁ receptorjev, sintezi endokanabinoidov ali aktivnosti encimov razgradnje endokanabinoidov (Häring in drugi, 2012). Kronična izpostavljenost stresu je pri odraslih podganah povzročila zmanjšanje gostote CB₁ receptorskih vezavnih mest in oslABLjeno zaviranje GABA s strani CB₁ receptorjev v hipokampusu (Häring in drugi, 2012). V nasprotju z učinki v hipokampusu, se je gostota CB₁ receptorskih vezavnih mest v PFC pri odraslih podganah, po izpostavljenosti kroničnemu stresu, povečala (Hill in drugi, 2008, po Hillard 2014).

Kot posledica kroničnega stresa so pri podganah zaznali povečanje CB₁ receptorske mRNA v kortikalnih regijah ter zmanjšanje v amigdali (Hillard, 2014).

Poleg CB₁ receptorskih sprememb so opazili tudi spremembe v FAAH in MAGL. Kronični stres kot posledica izolacije, je pri podganah povzročil znatno zmanjšanje izražanja mRNA FAAH v kortikalnih regijah ter dorzalnem in ventralnem striatumu, sočasno pa je vplival na povečanje izražanja mRNA MAGL v korteksu in določenih predelih striatuma (Robinson, Loiacono, Christopoulos, Sexton in Malone, 2010, po Hillard, 2014).

Spremembe endokanabinoidnega sistema, ki so posledica kroničnega stresa, lahko prispevajo k razvoju nevropsihiatričnih bolezni, vključno s povečanjem simptomov anksioznosti (Häring in drugi, 2012; Hillard, 2014).

6.3 Farmakološka modulacija endokanabinoidne signalizacije

Farmakološka modulacija endokanabinoidne signalizacije na ravni kanabinoidnih receptorjev, prenašalcev in encimov razgradnje, bi lahko predstavljala potencialno strategijo za lajšanje simptomov anksioznosti. (Micale in drugi, 2013).

6.3.1 Uporaba agonistov kanabinoidnih receptorjev

Iz obstoječe literature je mogoče izpeljati ugotovitev, da imajo agonisti kanabinoidnih receptorjev dvosmeren, od odmerka odvisen, vpliv na anksioznost. Slednji v primeru visokih odmerkov delujejo anksiogeno, nizki odmerki pa povzročijo anksiolitičen učinek, tako pri poskusnih modelih kot tudi pri ljudeh (Moreira in Wotjak, 2010, po Micale in drugi, 2013). Pri kadilcih konoplje večina uporabnikov poroča, da uživanje manjših količin konoplje povzroči evforijo, sprostitvev, povečano zaznavanje, družabnost in ustvarjalnost. Na podlagi poročanj pa naj bi zmerni do visoki odmerki povzročali panične napade, vznemirjenost, disforijo ter psihotične simptome (Tambaro in Bortolato, 2012). S tem se skladajo tudi ugotovitve manjše študije, kjer je bilo dokazano, da imajo nizki odmerki nabilona, ki deluje kot agonist CB₁ in CB₂ receptorjev, anksiolitičen učinek v primerjavi s placebom (Glass, Uhlenhuth, Hartel, Schuster in Fischman, 1980; Fabre in McLendon, 1981). Nekaj razpoložljivih poročil o kliničnih rezultatih uporabe sintetične konoplje kaže, da zmerna uporaba v splošnem povzroči evforijo, medtem ko prekomerna uporaba povzroči anksioznost, panične napade ter motnje razpoloženja in čustvovanja (Tambaro in Bortolato, 2012). Slikanje s funkcionalno magnetno resonanco je pokazalo, da peroralna uporaba Δ9-THC, ki deluje kot delni agonist CB₁ in CB₂ receptorjev, zmanjša reaktivnost amigdale pri zdravih posameznikih v odzivu na ogrožajoče družbene dražljaje. Poleg tega sta se nabilon in Δ9-THC izkazala kot učinkovita pri lajšanju nespečnosti, nočnih mor ter drugih simptomov pri posameznikih s PTSM (Lisboa in drugi, 2017).

Pri glodalcih so dvosmerni učinki kanabinoidov, v povezavi z anksioznostjo, obsežno dokumentirani. Predklinične študije so dokazale, da ima akutna uporaba nizkih odmerkov CB-receptorskih agonistov anksiolitičen učinek, visoki odmerki pa imajo v večini primerov nasprotno učinke (Korem in drugi, 2016). Pri glodalcih višji odmerki Δ 9-THC sprožijo z anksioznostjo povezane odzive (Micale in drugi, 2013). V primeru uporabe svetlo-temne škatle, ki se pri glodalcih uporablja za preizkus anksioznih odzivov, je bil dokazan jasen anksiolitičen učinek po sistemski uporabi nizkih odmerkov Δ 9-THC (Berrendero in Maldonado, 2002, po Micale in drugi, 2013).

Učinki aktivacije CB₁ receptorjev s strani Δ 9-THC se razlikujejo tudi glede na vključenost možganskih regij. Injiciranje majhnega odmerka Δ 9-THC v PFC izzove anksiolitične učinke, vendar povzroči anksioгене učinke na ravni bazolateralne amigdale (Rubino in drugi, 2008 po Micale in drugi, 2013).

Učinki kanabinoidnih agonistov so prisotni tudi na glukokortikoidnem nivoju, saj nizki odmerki agonistov povzročijo zmanjšanje kortikosterona, visoki pa povzročijo ravno obraten učinek (Häring in drugi, 2012).

Pri glodalcih so nizki odmerki CP 55,940, ki deluje kot popolni agonist CB₁ in CB₂ receptorjev, povzročili anksiolitične učinke, srednji do visoki odmerki pa so vplivali na porast anksioženih odzivov v plus labirintu. Anksiolitično so delovali tudi nizki odmerki nabilona. Obratno pa velja za visok odmerek kanabinoidnega agonista HU-210, ki je izzval anksioģeni učinek v obrambnem odtegnitvenem preizkusu (Viveros, Marco in File, 2005).

Tudi za AEA je bilo dokazano, da pri nizkih odmerkih deluje anksiolitično, pri visokih odmerkih pa anksioģeno, pri čemer naj bi bilo anksiolitično delovanje povezano z aktivacijo CB₁ receptorja, anksioģeno pa z aktivacijo TRPV1 receptorja (Batista, Fogaca in Guimaraes, 2015, po Papagianni in Stevenson, 2019). Ohranitev ravnovesja med aktivacijo CB₁ in TRPV1 receptorja naj bi bilo glede na njihove nasprotno učinke ključnega pomena (Papagianni in Stevenson, 2019).

Dvosmerno delovanje CB-receptorskih agonistov na anksioznost je lahko povezano z CB₁ receptorsko modulacijo GABA in glutamata v amigdali in drugih regijah možganov (Tambaro in Bortolato, 2012). Rey, Purrio, Viveros in Lutz (2012) so dokazali, da so CB₁ receptorji na GABAergičnih živčnih končičih vpleteni pri anksioznem učinku večjih odmerkov kanabinoidnega agonista CP 55,940, medtem ko so CB₁ receptorji na glutamatergičnih živčnih končičih vpleteni pri anksiolitičnih učinkih, ki jih povzročijo nižji odmerki kanabinoidnega agonista CP 55,940. CB₁ receptorji imajo pomembno vlogo pri regulaciji serotonergičnih in noradrenergičnih ter drugih živčno-prenašalnih sistemov, ki so vključeni pri anksioznosti (Tambaro in Bortolato, 2012). CB₁ receptorski agonisti, na primer, spodbujajo sproščanje noradrenalina v PFC pri glodalcih (Lisboa in drugi, 2017). O vpletenosti serotonergičnega sistema pričajo dokazi, da lahko anksiozen učinek visokih odmerkov CB₁ receptorskega agonista CP 55,940, preprečimo z vnosom 5-HT_{1A} receptorskega antagonist, ki pa nima vpliva na anksiolitične učinke nižjih odmerkov CP 55,940 (Marco in drugi, 2004, po Lisboa in drugi, 2017).

6.3.2 Uporaba antagonistov in inverznih agonistov kanabinoidnih receptorjev

Rimonabant je antagonist oziroma inverzni agonist kanabinoidnega CB₁ receptorja, ki ga je v klinično prakso, za zdravljenje debelosti in sorodnih metaboličnih bolezni, uvedla farmacevtska družba Sanofi-Aventis leta 2006. Večina predkliničnih študij je pokazala, da visoki odmerki rimonabanta delujejo anksiozeno, nizki pa naj bi bili neučinkoviti. Anksiozeno delovanje CB₁ receptorskih antagonistov je bilo dokončno potrjeno s strani kliničnih študij stranskih učinkov rimonabanta. Pri posameznikih, ki so se zdravili z rimonabantom je bilo zaznано znatno povečanje anksioznosti, depresije in samomorilnosti, kar je privedlo do umika zdravila iz evropskega trga, oktobra 2008 (Tambaro in Bortolato, 2012; Häring in drugi, 2012). Nedavno je bilo moč opaziti, da rimonabant pri zdravih ljudeh poveča anksioznost med javnim nastopanjem (Bergamaschi in drugi, 2014 po Lisboa in drugi, 2017).

6.3.3 Uporaba kanabidiola

Kanabidiol (CBD) je fitokanabinoid, ki za razliko od $\Delta 9$ -THC, ne povzroča psihotropnih učinkov, vendar naj bi imel določeno vlogo pri modulaciji vedenjskih učinkov konoplje (Zuardi, 2008, po Tambaro in Bortolato, 2012).

Klinična poročila so razkrila, da ima CBD anksiolitične učinke; kot že omenjeno, lahko $\Delta 9$ -THC povzroči anksioгене učinke, vendar se ti ob sočasnem vnosu CBD zmanjšajo (Zuardi, Shirakawa, Finkelfarb in Karniol, 1982, po Papagianni in Stevenson, 2019). Pri zdravih udeležencih so v študiji z uporabo nevroslikovne tehnike dokazali, da CBD zmanjšuje regionalno aktivnost možganov ob predstavitvi strah vzbujajočih dražljajev. Poleg tega pa naj bi vnos CBD prispeval k zmanjšanju anksioznosti, ki se pojavi ob javnem nastopanju (Patel in drugi, 2017). Anksiolitično delovanje CBD je dokumentirano tudi pri posameznikih s socialno fobijo (Tambaro in Bortolato, 2012). Študije z uporabo nevroslikovnih tehnik so dokazale, da CBD spremeni aktivnost možganskih regij, vpletenih pri regulaciji čustvenih procesov, in sicer zmanjša oksigenacijo krvi v amigdali in anteriornem ter posteriornem cingulatnem korteksu pri posameznikih, ki so bili izpostavljeni strašnim obrazom, ter zmanjša aktivacijo levega amigdalo-hipokampalnega kompleksa ter levega cingulatnega girusa (Lisoba in drugi, 2017).

Anksiolitični učinki CBD so dokumentirani tudi pri glodalcih. CBD pri podganah deluje anksiolitično v dvignjenem plus labirintu in Vogel konfliktnem preizkusu, ki se uporabljata za ugotavljanje anksiolitičnega učinka zdravil pri glodalcih (Patel in drugi, 2017). Podobno kot pri $\Delta 9$ -THC so lahko učinki CBD odvisni od vključenih možganskih regij. Injiciranje CBD v BNST, prelimbični PFC in centralno jedro amigdale povzroči anksiolitične učinke, injiciranje CBD v infralimbični PFC pa je anksioznost pri glodalcih povečalo (Micale in drugi, 2013).

Dvosmerno, od odmerka odvisno delovanje, naj bi bilo značilno tudi za CBD, saj so nizki do zmerni odmerki povezani z anksiolitičnim delovanjem, medtem ko visoki odmerki niso bili učinkoviti (Tambaro in Bortolato, 2012; Patel in drugi, 2017).

Natančni mehanizmi preko katerih CBD posreduje anksiolitične učinke še niso popolnoma jasni. CBD ima nizko afiniteto za CB_1 in CB_2 receptorje in lahko v določenih primerih deluje kot antagonist/inverzni agonist obeh receptorjev (Vann in drugi, 2008, po Tambaro in Bortolato, 2012).

Svoje učinke lahko posreduje tudi preko TRPV1 in 5-HT receptorjev (Micale in drugi, 2013). Pri anksiolitičnem delovanju CBD naj bi bili vpleteni 5-HT_{1A} receptorji v BNST, ki ima pomembno vlogo pri uravnavanju stresa (Tambaro in Bortolato, 2012). To podpira tudi dokaz, da lahko anksiolitične učinke, ki jih povzročajo nizki odmerki CBD, preprečimo z vnosom 5-HT_{1A} receptorskega antagonist (Papagianni in Stevenson, 2019).

CBD zvišuje tudi raven AEA z zaviranjem njegovega ponovnega privzema in razgradnje s strani FAAH ter preprečuje razgradnjo 2-AG z zaviranjem MAGL (Papagianni in Stevenson, 2019).

6.3.4 Uporaba zaviralcev razgradnje endokanabinoidov

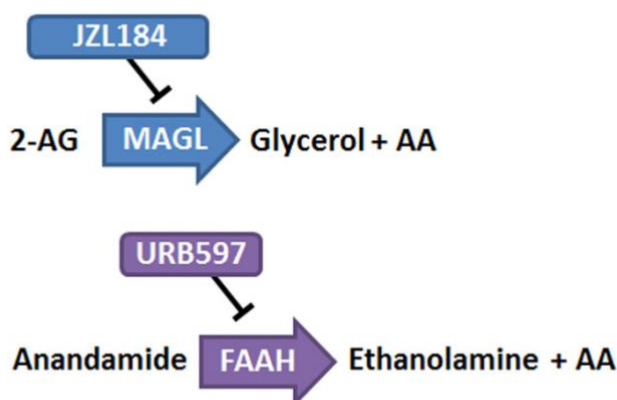
Alternativno strategijo za lajšanje simptomov anksioznosti bi lahko predstavljala tudi uporaba spojin, ki okrepijo učinke AEA in 2-AG s preprečevanjem njune inaktivacije na podlagi FAAH in MAGL (Micale in drugi, 2013).

Eden izmed prvih dostopnih zaviralcev encima razgradnje FAAH je URB597, ki omogoči povišanje nivoja AEA v možganih brez pretiranega vpliva na kanabinoidne receptorje (Micale in drugi, 2013). Zaviranje FAAH in zvišanje AEA signalizacije lahko znatno prispeva k zmanjšanju vedenjskih znakov strahu in anksioznosti pri glodalcih. Kljub temu, pa naj bi bilo delovanje URB597 specifično, saj je zaviranje FAAH povzročilo anksiolitičen učinek samo v zelo averzivnih pogojih. Eden izmed razlogov za takšen način delovanja, je lahko delovanje AEA v smeri ponovne vzpostavitve homeostaze po stresu, v možganskih regijah vključenih v stresni odziv (Patel in drugi, 2017).

S terapevtskega vidika je povišanje nivoja AEA na podlagi zaviranja FAAH in posledična modulacija vedenjskih znakov strahu in anksioznosti, v zelo averzivnih pogojih, zanimiv terapevtski pristop za zdravljenje specifičnih anksioznih motenj. V primeru PTSM je bila zaznana zmanjšana raven AEA, ki je korelirala s stopnjo vsiljivih misli (Patel in drugi, 2017). Farmakološke dokaze potrjuje tudi izbris gena za FAAH pri miših, kar povzroči zmanjšano stopnjo anksioznosti pri različnih testih (Moreira in drugi, 2008, po Lisboa in drugi, 2017). Potrebno je opozoriti, da lahko URB597 povzroči tudi določene stranske učinke, vključno s socialnim umikom, motnjami v delovnem spominu ter okvare voaha in sluha (Tambaro in Bortolato, 2012). Poleg tega je leta 2016 zaviralec FAAH, BIA 10-2474, v prvi fazi kliničnega testiranja povzročil hude nevrološke stranske učinke, pri čemer je umrla ena oseba (Mallet, Dubray in Duale, 2016).

Do sedaj so dokazi pokazali, da imajo zaviralci MAGL, podobno kot zaviralci FAAH, anksiolitično delovanje, vendar samo v zelo averzivnih pogojih (Sciolino, Zhou in Hohmann, 2011, po Tambaro in Bortolato, 2012). MAGL zaviralec JZL184 deluje tako, da poveča nivo 2-AG, vendar ne vpliva na AEA zaradi izredno visoke selektivnosti za MAGL in ne FAAH. Uporaba JZL184 je pri podganah v dvignjenem plus labirintu delovala anksiolitično (Tambaro in Bortolato, 2012).

Pri ljudeh je bila znižana raven 2-AG zaznana pri posameznikih s PTSM (Hill in drugi, 2013a, po Patel in drugi, 2017). Raziskava na zdravih prostovoljcih, ki so bili izpostavljeni kroničnim stresorjem je pokazala postopno zmanjševanje nivoja 2-AG, kar je bilo povezano z zmanjšanjem duševnega blagostanja (Yi in drugi, 2016, po Patel in drugi, 2017).



Slika 6.01 Prikaz razgradnje endokanabinoidov. Za razgradnjo in inaktivacijo 2-AG je zadolžena monoglicerol lipaza – MAGL, ki 2-AG razgradi v arahidonsko kislino in glicerol. Zaviralec MAGL, JZL184, prepreči razgradnjo 2-AG, kar poveča nivo le-tega. Za razgradnjo in inaktivacijo anandamida je zadolžena hidrolaza amidov maščobnih kislin - FAAH, ki anandamid razgradi v arahidonsko kislino in etanolamin. Zaviralec FAAH, URB597, prepreči razgradnjo anandamida kar poveča nivo le-tega (povzeto po Hillard, 2014).

6.3.5 Uporaba zaviralcev ponovnega privzema endokanabinoidov

Zaviralec ponovnega privzema endokanabinoidov, AM404, je pri več vedenjskih preizkusih deloval anksiolitično, kar je deloma lahko posledica aktivacije CB_1 in $5-HT_{1A}$ receptorjev in zaviranja FAAH (Micale in drugi, 2013). AM404 poveča nivoja AEA in 2-AG (Lisboa in drugi, 2017). Uporaba AM404 je pri podganah delovala anksiolitično v dvignjenem plus labirintu in obrambnem odtegnitvenem preizkusu (Bortolato in drugi, 2006, po Tambaro in Bortolato, 2012). Natančen mehanizem delovanja zaviralcev ponovnega privzema endokanabinoidov še ni jasno opredeljen, zato so na tem področju potrebne dodatne študije (Micale in drugi, 2013).

7 SKLEPI

V zadnjih letih je zanimanje za endokanabinoidni sistem, kot potencialni terapevtski pristop za zdravljenje anksioznih motenj, v porastu. Številne klinične in predklinične raziskave so razširile znanje o povezavah med endokanabinoidnim sistemom, stresom in anksioznostjo. Odkrili so, da je endokanabinoidni sistem tesno povezan z nevroanatomskimi področji, vključenimi pri stresnem odzivu in anksioznosti. Predpostavljeno je bilo, da bi lahko endokanabinoidni sistem deloval kot varovalni dejavnik pred stresom, saj stres povroči sproščanje endokanabinoidov in posledično aktivira endokanabinoidni sistem, ki nato ublaži učinke stresa. Vpleten pa naj bi bil tudi pri zgodnjemu odzivu na stresne dražljaje (Hillard, 2014; Patel in drugi, 2017).

Ponavljajoč in kroničen stres lahko povzroči spremembe v endokanabinoidnem sistemu, ki se kažejo v spremenjeni gostoti kanabinoidnih receptorjev, spremenjeni učinkovitosti vezave le-teh in spremenjenem nivoju endokanabinoidov. Omenjene spremembe lahko predstavljajo izgubo varovalne funkcije endokanabinoidnega sistema, kar bi lahko povečalo tveganje za razvoj nevropsihiatričnih bolezni (Di Marzo, 2008; Hillard, 2014).

Vpletenost endokanabinoidnega sistema pri modulaciji stresnega odziva in anksioznosti je zanimiva za uporabo kanabinoidov oziroma razvoj novih kanabinoidnih zdravil z anksiolitičnim delovanjem. Kot učinkoviti so izkazali predvsem agonisti kanabinoidnih receptorjev (THC, CP 55,940), zaviralci razgradnje endokanabinoidov (URB597, JZL184) ter CBD. Prvi imajo dvosmeren, od odmerka odvisen vpliv na anksioznost, saj pri nizkih odmerkih delujejo anksiolitično, visoki odmerki pa povzročijo nasprotno učinke. Drugi okrepijo učinke AEA in 2-AG s preprečevanjem njune razgradnje na podlagi zaviranja FAAH za prvega ter MAGL za drugega. V predkliničnih študijah je bilo dokazano, da zaviralci razgradnje endokanabinoidov delujejo anksiolitično, vendar le v določenih pogojih. Tretjo možnost predstavlja uporaba CBD, za katerega je v več primerih dokazano anksiolitično delovanje, brez pretiranih neželenih učinkov, česar pa ni mogoče trditi za drugi dve možnosti.

Ključna težava pri uporabi kanabinoidov in sredstev povezanih s kanabinoidi je pomankanje znanja o njihovih dolgoročnih in neželenih učinkih. Kot smo videli lahko kanabinoidne spojine delujejo blagodejno, lahko pa povzročijo tudi učinke, nasprotno želenim. Prvi razlog je od odmerka odvisno delovanje. Na visoko variabilnost delovanja kanabinoidov močno vplivajo tudi številni drugi dejavniki, med drugim genetsko ozadje, osebne lastnosti, spol ter starost uporabnika in kemotip rastline (Tambaro in Bortolato, 2012).

8 LITERATURA IN VIRI

Andre, C. M., Hausman, J., in Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers In Plant Science*, 7.

Bale, T. L. (2014). Lifetime stress experience: transgenerational epigenetics and germ cell programming. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 297-305.

Bandelow, B., Michaelis, S., in Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 93-106.

Bandelow, B., Sagebiel, A., Belz, M., Görlich, Y., Michaelis, S. in Wedekind, D. (2018). Enduring effects of psychological treatments for anxiety disorders: meta-analysis of follow-up studies. *The British Journal Of Psychiatry*, 212(6), 333-338.

Bystritsky, A., Khalsa, S. S., Cameron, M. E. in Schiffman, J. (2013). Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(1), 30-57.

Castaneto, M., Gorelick, D., Desrosiers, N., Hartman, R., Pirard, S. in Huestis, M. (2014). Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug And Alcohol Dependence*, 144, 12-41.

Cohen, K., Weizman, A. in Weinstein, A. (2019). Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(5), 1139-1147.

Craske, M., Stein, M., Eley, T., Milad, M., Holmes, A., Rapee, R. in Wittchen, H. (2017). Anxiety disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1).

Crowe, M. S., Nass, S. R., Gabella, K. M. in Kinsey, S. G. (2014). The endocannabinoid system modulates stress, emotionality, and inflammation. *Brain, Behavior, And Immunity*, 42, 1-5.

Di Marzo, V. (2008). Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce?. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(5), 438-455.

Dirk Hanson. Dosegljivo na: <http://dirkhanson.org/neuroaddiction.html>.
Datum dostopa: 30.07.2019.

Earleywine, M. (2002). *Understanding marijuana: A New Look at the Scientific Evidence*. Oxford: Oxford University Press.

ElSohly, M.A., Radwan, M. M., Gul, W. Chandra S. in Galal, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis Sativa L. V A. D. Kinghorn., H. Falk, S. Gibbons in J. Kobayashi (ur.), *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa*, (str. 1-36). Switzerland: Springer.

Fabre, L. F., in McLendon, D. (1981). The Efficacy and Safety of Nabilone (A Synthetic Cannabinoid) in the Treatment of Anxiety. *The Journal Of Clinical Pharmacology*, 21(1), 377-382.

Ferjan, I., Kržan, M., Lipnik-Štangelj, M., Žiberna, L., Stanovnik, L. in Černe, K. (2015). Farmakologija kanabinoidov. *Farmaceutski vestnik*, 2015(84), 456-471.

Fraguas-Sánchez, A. I. in Torres-Suárez, A. I. (2018). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*, 78(16), 1665-1703.

Gertsch, J., Pertwee, R. G. in Di Marzo, V. (2010). Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant - do they exist?. *British Journal Of Pharmacology*, 160(3), 523-529.

Glass, M., Dragunow, M. in Faull, R. L. M. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*, 77(2), 299-318.

Glass, R.M., Uhlenhuth, E. H., Hartel, F.W., Schuster, C.R. in Fischman, M.W. (1980). A single dose study of nabilone, a synthetic cannabinoid. *Psychopharmacology*, 71(2), 137-142.

Gonçalves, J., Rosado, T., Soares, S., Simão, A. Y., Caramelo, D., Luís, Â., ... Duarte, A. P. (2019). Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. *Medicines*, 6(1), 1-47.

Gray, J. M., Vecchiarelli, H. A., Morena, M., Lee, T. T. Y., Hermanson, D. J., Kim, A. B., ... Hill, M. N. (2015). Corticotropin-Releasing Hormone Drives Anandamide Hydrolysis in the Amygdala to Promote Anxiety. *Journal Of Neuroscience*, 35(9), 3879-3892.

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

Häring, M., Guggenhuber, S., in Lutz, B. (2012). Neuronal populations mediating the effects of endocannabinoids on stress and emotionality. *Neuroscience*, 204, 145-158.

Hazekamp, A., Tejkalová, K. in Papadimitriou, S. (2016). Cannabis: From Cultivar to Chemovar II—A Metabolomics Approach to Cannabis Classification. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 202-215.

Hazekamp, A., Ware, M. A., Muller-Vahl, K. R., Abrams, D., & Grotenhermen, F. (2013). The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids—An International Cross-Sectional Survey on Administration Forms. *Journal Of Psychoactive Drugs*, 45(3), 199-210.

Hill, M. N., McLaughlin, R. J., Pan, B., Fitzgerald, L. M., Roberts, J. C., Lee, T. T. Y., ... Hillard, C. J. (2011). Recruitment of Prefrontal Cortical Endocannabinoid Signaling by Glucocorticoids Contributes to Termination of the Stress Response. *Journal Of Neuroscience*, 31(29), 10506-10515.

Hillard, C. J. (2014). Stress regulates endocannabinoid-CB1 receptor signaling. *Seminars In Immunology*, 26(5), 380-388.

Iannotti, F., 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.

Jeriček Klanšček, H., Majcen, K. in Furman, L. (2016). *Anksiozne motnje*. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje

Khalsa, J. H., in Baler, R. D. (2019). Medical Consequences of Cannabis Use. *Cannabis Use Disorders*, 157-167.

Kocmur, M. (1999). Nevrotske, stresne in somatoformne motnje. V M. Tomori in S. Zihlerl (ur.), *Psihiatrija* (str. 229-258). Ljubljana: Medicinska fakulteta.

Korem, N., Zer-Aviv, T. M., Ganon-Elazar, E., Abush, H., in Akirav, I. (2016). Targeting the endocannabinoid system to treat anxiety-related disorders. *Journal Of Basic And Clinical Physiology And Pharmacology*, 27(3), 193-202.

Ligresti, A., De Petrocellis, L., in Di Marzo, V. (2016). From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiological Reviews*, 96(4), 1593-1659.

Lisboa, S. F., Gomes, F. V., Terzian, A. L. B., Aguiar, D. C., Moreira, F. A., Resstel, L. B. M., in Guimarães, F. S. (2017). The Endocannabinoid System and Anxiety. *Anxiety*, 193-279.

Malek, A. (2010). *Morfološke in nekatere gospodarsko pomembne lastnosti navadne konoplje (Cannabis sativa L.)* (Diplomsko delo, Biotehniška fakulteta:Ljubljana). Pridobljeno s: <https://repozitorij.uni-lj-si/IzpisGradiva.php?id=932&lang=slv&prip=dkum:7356:d5>.

Mallet, C., Dubray, C., in Dualé, C. (2016). FAAH inhibitors in the limelight, but regrettably. *Int. Journal Of Clinical Pharmacology And Therapeutics*, 54(07), 498-501.

Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., in Nemeroff, C. B. (2010). The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Clinics In Laboratory Medicine*, 30(4), 865-891.

Maurya, N. and Velmurugan, B. K. (2018). Therapeutic applications of cannabinoids. *Chemico-Biological Interactions*, 293, 77-88.

McPartland, J. M., Agraval, J., Gleeson, D., Heasman, K., & Glass, M. (2006). Cannabinoid receptors in invertebrates. *Journal Of Evolutionary Biology*, 19(2), 366-373.

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). *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior, 2nd Edition*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.

Micale, V., Di Marzo, V., Sulcova, A., Wotjak, C. T. in Drago, F. (2013). Endocannabinoid system and mood disorders: Priming a target for new therapies. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 18-37.

Ministrstvo za zdravje: Nacionalna zakonodaja na področju prepovedanih drog. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/zakonodaja/NPB/NPB_st.1.pdf
Datum dostopa: 28.06.2019.

Morales, P., Hurst, D. P. in Reggio, P. H. (2017). Molecular Targets of the Phytocannabinoids-A Complex Picture. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 103-131.

Papagianni, E. in Stevenson, C. (2019). Cannabinoid Regulation of Fear and Anxiety: an Update. *Current Psychiatry Reports*, 21(6).

Patel, S., Hill, M. N., Cheer, J.F., Wotjak, C. T. in Holmes, A. (2017). The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 76, 56-66.

Rey, A. A., Purrio, M., Viveros, M., in Lutz, B. (2012). Biphasic Effects of Cannabinoids in Anxiety Responses: CB1 and GABAB Receptors in the Balance of GABAergic and Glutamatergic Neurotransmission. *Neuropsychopharmacology*, 37(12), 2624-2634.

Sinclair, L. I. in Nutt, D. J. (2012). Anxiolytics. V T. E. Schlaepfer in C. B. Nemeroff (ur.), *Handbook of Clinical Neurology, Vol 106: Neurobiology of Psychiatric Disorders* (str. 669-679). Philadelphia, PA: Elsevier.

Ströhle, A., Gensichen, J., in Domschke, K. (2018). The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Deutsches Aerzteblatt Online, 115*, 611-620.

Svíženská, I., Dubový, P. in Šulcová, A. (2008). Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures — A short review. *Pharmacology Biochemistry And Behavior, 90(4)*, 501-511.

Tambaro, S., in Bortolato, M. (2012). Cannabinoid-related Agents in the Treatment of Anxiety Disorders: Current Knowledge and Future Perspectives. *Recent Patents On CNS Drug Discovery, 7(1)*, 25-40.

The National Academics of Sciences, Engineering, Medicine. (2017). The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: Committee on the Health effects of marijuana.

Toczek, M., in Malinowska, B. (2018). Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy. *Life Sciences, 204*, 20-45.

Tovote, P., Fadok, J. P. in Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience, 16(6)*, 317-331.

Tudurí, E., Imbernon, M., Hernández-Bautista, R. J., Tojo, M., Fernø, J., Diéguez, C. in Nogueiras, R. (2017). GPR55: a new promising target for metabolism?. *Journal Of Molecular Endocrinology, 58(3)*, 191-202.

Turner, S. E., Williams, C. M., Iversen, L. in Whalley, B. J. (2017). Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. V A. D. Kinghorn., H. Falk, S. Gibbons in J. Kobayashi (ur.), *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa*, (str. 61-101). Switzerland: Springer.

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.

Williams, C. in Garland, A. (2002). A cognitive-behavioural therapy assessment model for use in everyday clinical practice. *Advances in Psychiatric Treatment, 8*, 172-179

Zuardi, A. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira De Psiquiatria, 28(2)*, 153-157.