

IMPLICATIILE CANABINOIZILOR IN TULBURARILE PSIHOTICE

COSOFRET AURA-VIOLETA



Scurt istoric

- **Canabisul**- este cel mai utilizat drog ilicit din lume si este cunoscut din antichitate pentru efectele sale euforice.
- **Canepa-“Cannabis sativa”** este o planta inalta, cultivata mai ales pentru fibrele textile si pentru semintele oleaginoase. (1)
- **“Cannabis indica”**- talie mai mica, valoare textila mai joasa si continut mai mare in substante psihoactive (THC).
- **Multiple utilizari** de-a lungul timpului: fibrele de canepa- hartie , imbracaminte, semintele- prajituri, tarte, fumul de cannabis- ritualuri, ceremonii religioase (stare de transa- efectele psihoactive), in scop medical (dronabinol, nabilona)- antiemetic, stimulant al apetitului alimentar. (2)

Cannabis sativa vs Cannabis indica

SATIVA



INDICA

TALLER PLANT



SHORTER PLANT

THINNER LEAVES



THICKER LEAVES

MIND ENHANCING



MIND RELAXING

MORE CBD



MORE THC

BEST IN MORNING



BEST AT NIGHT

RELIEVES PAIN

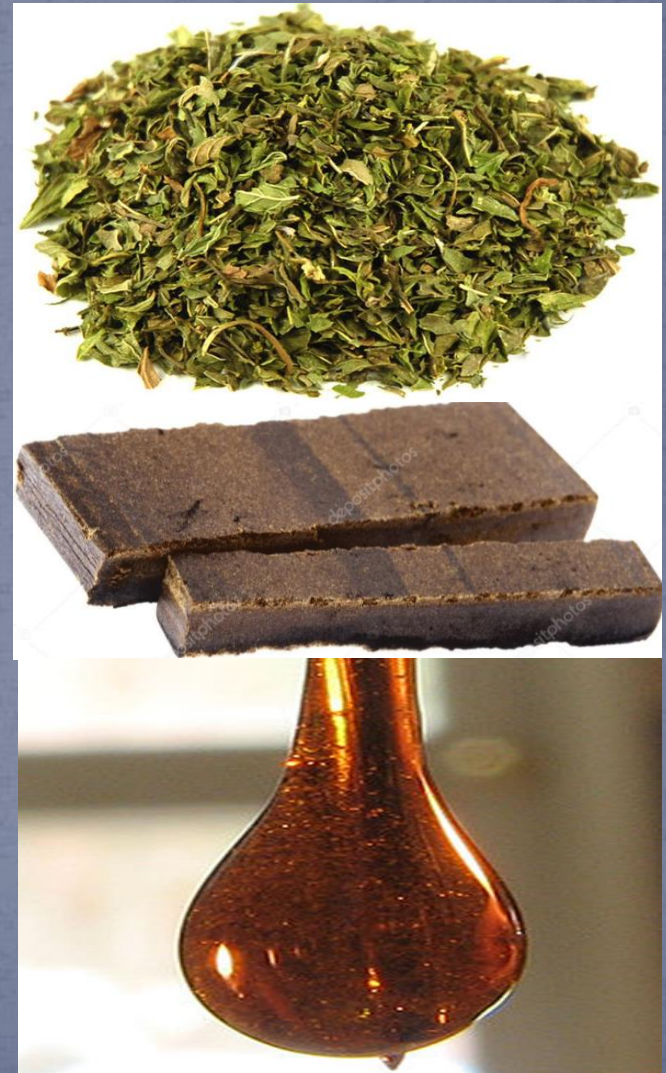


RELIEVES ANXIETY



CAI DE ADMINISTRARE SI VARIETATI FOLOSITE

- **Canepa propriu-zisa** (tulpini, frunze, flori- concentratie mai mica de THC 10-15%)- uscate si tocate marunt- pipa, joint. (3)
- **Rasina de canepa**-colectata si prelucrata sub forma de hasis- concentratie mai mare de THC, pana la 60%-tigari, pipa. (2)
- **Uleiul de cannabis**-concentratie mare de THC >70%- inhalat prin vaporizatoare speciale. (2)



RECEPTORII CANABINOIZI

- ❑ **CB1**- (hipocamp, cerebel, nucleii bazali, striat) cuplati cu proteine Gi- inhibiția canalelor de Ca^{2+} și activarea canalelor de K^{+} .
- ❑ Nu există Rc CB1 la nivelul trunchiului cerebral (centri cardio-respiratori), ceea ce explică de ce intoxicația cu cannabis nu este letală.
- ❑ Localizați predominant presinaptic (mesageri retrograzi)- modulează transmiterea la nivelul neuronilor GABA-ergici, glutamat-ergici, dopaminergici, colinergici.
- ❑ **CB2** (celulele sistemului imunitar, dar a fost depistat și în celulele microgliale)- similar CB1 ca mecanism de acțiune. (14)

ENDOCANABINOIZII

- ❑ Sunt liganzi endogeni ai rc CB1 si CB2: anandamida (agonist partial CB1), 2-arahidonoiglicerol (agonist CB1 si CB2), virodhamina. (5)
- ❑ Actiunea la nivelul CB1: nociceptia, motricitatea și locomoția, functiile psiho-cognitive, afective.
- ❑ Actiunea la nivelul CB2: antiinflamator, regenerativ și anti-oxidant, rol benefic și în modele experimentale de terapie a cancerului . (14)

CANABINOIZII

- ❖ Canabisul- aproximativ 60 de substante active (canabinoizi), cei mai importanti :THC (tetrahydrocannabinolul) si canabidiolul (CBD). (13)
- ❖ Substante lipofile, se distribuie rapid in tesutul adipos, ficat, muschi si splina- persistenta mare in organism.
- ❖ THC:
 - ❑ CB1 (hipocamp, cerebel, nuclei bazali, striat) : antagonist- tulburari de perceptie, memorie si judecata, pana la psihoze (efect halucinogen)
 - ❑ CB2 (celulele sistemului imun). : imunosupresie.
- ❖ CBD:
 - ❑ Inhiba recaptarea si hidroliza endocanabinoizilor (anandamida)
 - ❑ Inhiba cit P450 hepatic, deci inhiba metabolizarea hepatica a THC.
 - ❑ Antagonist 5HT3-efect antiemetic
 - ❑ Neuroprotector, anxiolitic, anticonvulsivant. (14)

IMPLICATIILE THC IN TULBURARILE PSIHOTICE

- Exista numeroase studii in literatura de specialitate, care arata ca utilizarea de canabis este asociata cu risc crescut de a dezvolta tulburari psihotice de alura schizofrenica, insa nu toti consumatorii de canabis ajung sa dezvolte astfel de fenomene.
- Donald Goff si Marc Manseau au realizat o metaanaliza in 2015, prin care au concluzionat, ca desi exista o corelatie clara intre consumul de canabis si tulburarile psihotice, aceasta nu este de tip cauzal, si a fost pusa pe seama unor factori de vulnerabilitate individuali: antecedente familiale de schizofrenie, istoric de abuz in copilarie, viata in mediul urban. (13)

IMPLICATIILE THC IN TULBURARILE PSIHOTICE

- In 2017, Dr Barzilay et al au efectuat un studiu pe soareci cu susceptibilitate genetica pentru schizofrenie (DISC-1). Populatia de studiu- 4 loturi:
 1. DISC-1 poz, THC poz
 2. DISC-1 poz, THC neg
 3. DISC-1 neg, THC poz
 4. DISC- 1 neg, THC neg.
- Expunerea la THC s-a facut intr-un moment echivalent perioadei adolescentei la oameni.
- Analizele biochimice si testele comportamentale au aratat ca doar soarecii cu predispozitie genetica au dezvoltat simptome schizofrenice, dupa expunerea la canabis. (18)

ROLUL BDNF SI HIPOCAMPUL

- Acelasi grup de cercetatori au descoperit ca in lotul fara predispozitie genetica pentru schizofrenie exista un mecanism protector, care consta in concentratia crescuta de BDNF (brain derived neurotrophic factor) din hipocamp.
- In acest sens, au administrat BDNF la soarecii cu predispozitie genetica la schizofrenie. Expunerea ulterioara a acestora la cannabis, nu a mai fost urmata de aparitia tulburarilor psihotice. (18)

CBD- POTENTIAL ANTIPSIHOTIC?

- Afinitate scazuta pentru CB1;
- Inhiba recaptarea si degradarea **anandamidei** endogene;
- Moduleaza neuroplasticitatea sinaptica prin receptorii vaniloizi tip 1; (8)
- Normalizeaza markerii de disfunctie a celulelor gliale (efect neuroprotector) si markerii inflamatori (efect antiinflamator);
- Contracareaza efectele THC (anxietate, euforie) la pacientii sanatosi.; (9)

CBD- POTENTIAL ANTIPSIHOTIC?

- Donald Goff si Marc Manseau- concentratia de anandamida din LCR este crescuta la pacientii aflatii in faza prodromala a psihozelor si schizofreniei, comparativ cu pacientii sanatosi.
- IPOTEZA: anandamida ar putea fi un mecanism compensator endogen al fenomenelor psihotice .
- SUSTINUTA:
 - ❑ nivelele de anandamida din LCR sunt invers proportionale cu intensitatea fenomenelor psihotice.
 - ❑ la pacientii cu schizofrenie, consumatori de cannabis, nivelul de anandamida din LCR e mult scazut , comparativ cu lotul martor.(13)

IMPLICATIILE CBD IN TULBURARILE PSIHOTICE

- Studii clinice care au examinat efectele antipsihotice ale CBD la oameni:
 1. 1995: Zuardi et al a raportat un caz al unui pacient cu schizofrenie rezistentă la tratament care a primit 1500 mg CBD pt 4 săptămâni, cu ameliorarea simptomatologiei și fără efecte adverse. (15)
 2. Ulterior, același grup de cercetători a administrat câte 1280 mg CBD/zi, pentru 4 săptămâni, la 3 pacienți cu psihoze rezistente la tratament. Doar unul din 3 pacienți s-a ameliorat, dar la nici unul nu au existat fenomene adverse. (11)
 3. Într-un alt studiu, administrarea a 600mg de CBD pt 6 săptămâni, a redus semnificativ intensitatea fenomenelor psihotice la 6 pacienți cu boala Parkinson și simptome psihotice, și a fost bine tolerat. (12)

IMPLICATIILE CBD IN TULBURARILE PSIHOTICE

4. Cel mai mare studiu realizat pe aceasta tema este un trial randomizat dublu orb pentru 4 saptamani: 2 loturi de pacienti cu schizofrenie tratati cu CBD 800 mg/zi si amisulprida.
 - Ambele loturi au inregistrat o reducere semnificativa a simptomelor pozitive, dar lotul tratat cu CBD a avut mai putine efecte adverse (hiperprolactinemie, simptome extrapiramidale, crestere ponderala).
 - Analizele ulterioare au aratat ca CBD a determinat cresterea anandamidei serice, corelate cu ameliorarea simptomatologiei. (16)

CBD- ADJUVANT IN TERAPIA ANTIPSIHOTICA?

5. McGuire et al au publicat anul acesta un trial randomizat dublu orb (CBD- adjuvant in terapia antipsihotica), care a inclus pacienti cu schizofrenie, impartiti in 2 loturi: primul cu CBD 100 mg/zi plus tratament antipsihotic si al doilea cu placebo si tratament antipsihotic.
- Pacientii au fost evaluati pre- si posttrial prin: PANSS, BACS, GAFS. Dupa 6 saptamani de tratament, in grupul tratat cu CBD si medicatie antipsihotica:
 - Diminuarea simptomatologiei pozitive
 - Ameliorarea functiei cognitive
 - Ameliorarea GAFS
 - CBD a fost bine tolerat, fara efecte adverse notabile.
 - Concluzia: CBD poate reprezenta o noua clasa de antipsihotice, al carui mecanism de actiune nu are legatura cu antagonismul pe Rc dopaminergici. (4)

CANABINOIZII SI COGNITIA

- Colizzi et al au realizat o metaanaliza pentru a urmari impactul THC si CBD asupra functiei cognitive- care a sugerat un risc mai mare de deteriorare cognitiva la consumatorii de cannabis cu un raport THC:CBD in favoarea THC. (7)
- Bhattacharyya et al a evaluat efectele THC si CBD asupra procesarii emotionale la persoanele sanatoase (efectuarea unei sarcini)-
 - CBD activeaza striatul si cortexul frontal, comparativ cu placebo.
 - THC reduce activitatea striatului si a cortexului prefrontal, corelata cu severitatea simptomelor psihotice. (6)
- Rezultate promitatoare despre efectele benefice ale CBD pe functia cognitiva vin de la studiile preclinice pe **dementia Alzheimer**: ameliorarea recunoasterii faciale, a interactiunii sociale si a memoriei spatiale. (17)

CONCLUZII

- Consumul de canabis, prin constituentul sau THC, crește riscul de tulburări mentale precum: psihoza, adicții, depresie, suicid, deteriorare cognitivă, hipobulie, la pacienții cu factori de vulnerabilitate.
- CBD ar putea constitui o nouă medicament antipsihotic, cu o tolerabilitate superioară terapiei actuale, dar această ipoteză mai are nevoie de studii pentru validare.
- Pe lângă posibilul rol antipsihotic este important de reținut și implicația CBD la nivel de funcții cognitive, neuroprotector și antiinflamator.

BIBLIOGRAFIE

1. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry*.2008; 7: 68-71.
2. Loberg EM, Helle S, Nygard M, Berle JO, Kroken RA, Johnsen E. The cannabis pathway to non-affective psychosis may reflect less neurobiological vulnerability. *Front Psychiatry*. 2014; 5: 159.
3. Vadhan NP, Corcoran MP, Bedi G, Keilp JG, Haney M. Acute effects of smoked marijuana in marijuana smokers at clinical high-risk for psychosis: A preliminary study. *Psychiatry Research*. 2017; 257: 372 – 374.
4. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry Advertisers*. 2018; 175 (3): 225-231.
5. Grotenhermen F. Pharmacology of Cannabinoids. *Neuroendocrinology Letters*. 2004; 25(1/2):14–23.
6. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(3):764– 74.
7. Colizzi M, Bhattacharyya S. Does Cannabis Composition Matter? Differential Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Cognition. *Curr Addict Rep*. 2017; (4):62–74.
8. Osborne AL, Solowij N, Weston-Green K. A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive function: relevance to schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 72: 310–24.
9. Rohleder C, Muller JK, Lange B, Leweke FM. Cannabidiol as a potential new type of an antipsychotic. A critical review of the evidence. *Frontiers in Pharmacology*. 2016; 7 (422).
10. Bloomfield M, Ashok AH, Volkow ND, Howes DO. The effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*. 2016; 539(7629): 369–377.
11. Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Moreira FA, Guimaraes FS. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006; 39: 421-429.
12. Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2009; 23: 979-983.
13. Manseau MW, Goff DC. Cannabinoid and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. 2015; 12: 816-824.
14. Grosu S. Introducere în sistemul endocannabinoid uman: receptori canabinoizi și liganzi endogeni. *Clujul Medical* .2012; 85: 3.
15. Zuardi AW, Morais SL, Guimaraes FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56: 485-486.
16. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012; 2: 94.
17. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317768.php>
18. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317170.php>

Va multumesc!