

**Kanabidiol: Potenciálna nová alternatíva na liečbu  
úzkosti, depresie a psychotických porúch  
(Voľný preklad)**

**Autori:**

María S. García-Gutiérrez, Francisco Navarrete, Ani Gasparyan, Amaya Austrich-Olivares,  
Francisco Sala, Jorge Manzanares

**Publikované:**

Online 19.11.2021

**Originálny článok dostupný na:**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7699613/>

# **Kanabidiol: Potenciálna nová alternatíva na liečbu úzkosti, depresie a psychotických porúch**

## **Abstrakt**

Potenciálne terapeutické využitie niektorých rastlinných zlúčenín *Cannabis sativa* priťahuje veľký záujem, najmä na zvládnutie neuropsychiatrických porúch v dôsledku relatívnej nedostatočnej účinnosti súčasných liečebných postupov. Uskutočnilo sa množstvo štúdií s použitím hlavných fytokanabinoidov, tetrahydrokanabinolu (THC) a kanabidiolu (CBD). CBD vykazuje zaujímavý farmakologický profil bez potenciálu stať sa zneužívanou drogou, na rozdiel od THC. V tomto prehľade sme sa zamerali na anxiolytické, antidepresívne a antipsychotické účinky CBD zistené v štúdiách na zvieratách a ľuďoch. U hlodavcov výsledky naznačujú, že účinky CBD závisia od dávky, kmeňa, časového priebehu podávania (akútne vs. chronické) a spôsobu podávania. Okrem toho s týmito farmakologickými účinkami CBD súvisia určité kľúčové ciele, vrátane kanabinoidných receptorov (CB1r a CB2r), receptora 5-HT1A a faktorov neurogenézy. Predbežné klinické štúdie tiež podporujú účinnosť CBD ako anxiolytika, antipsychotika a antidepresíva, a čo je dôležitejšie, pozitívny profil rizika a prínosu. Tieto sľubné výsledky podporujú vývoj rozsiahlych štúdií na ďalšie hodnotenie CBD ako potenciálneho nového lieku na liečbu týchto psychiatrických porúch.

Kľúčové slová: kanabidiol, depresívne poruchy, PTSD, úzkostné poruchy, schizofrénia, klinické štúdie, štúdie na zvieratách

## **1. Úvod**

Duševné zdravie je v súčasnosti veľkou výzvou pre verejné zdravie na celom svete. Približne jeden zo štyroch ľudí sa aspoň raz v živote stretne s nejakým druhom duševného zdravotného problému. Pri použití rokov života prispôsobených zdravotnému postihnutiu (DALY – roky stratené v dôsledku zlého zdravia a predčasnej smrti) ako základnej miery vplyvu, problémy duševného zdravia predstavovali 19,5 % globálnej záťaže chorobami [1]. Depresia, poruchy užívania alkoholu a samovraždy patria medzi 20 hlavných príčin stratených DALY v dôsledku všetkých chorôb v každom veku [2]. V mnohých krajinách predstavujú neuropsychiatrické poruchy 35 až 45 % absencií v práci a často sú spojené s porušovaním ľudských práv, diskrimináciou a stigmou [3].

Jedným z hlavných dôsledkov duševných porúch je samovražda. Veľká depresívna porucha (MDD), bipolárna porucha, schizofrénia (SCZ) a poruchy spojené s užívaním alkoholu (AUD) sú hlavnými rizikovými faktormi pre samovraždu [4,5,6], ktorá si každý rok vyžiada približne 800 000 životov. Samovražda je druhou najčastejšou príčinou smrti u ľudí vo veku 15 až 29 rokov a prvou u mužov do 40 rokov [7].

Obmedzený prístup k službám duševného zdravia a k farmakologickej a psychoterapeutickej liečbe, najmä v krajinách s nízkymi a strednými príjmami, je pre týchto pacientov obrovským

problémom. Navyše ich neochota vyhľadať pomoc kvôli strachu z odmietnutia rodinou, priateľmi a komunitou je naďalej prekážkou dosiahnutia najvyššieho štandardu duševného zdravia a pohody.

Na rozdiel od iných ľudských chorôb neuropsychiatrické poruchy nie sú diagnostikované na základe objektívnych biologických meraní, ale skôr na základe zoznamu symptómov, podľa Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, piate vydanie, (DSM-V) alebo International Klasifikácia chorôb, desiatu revíziu (MKN-10). Výsledkom týchto postupov je vysoký stupeň heterogenity medzi pacientmi s diagnózou rovnakého psychiatrického ochorenia [8]. Čiastočne je to preto, že rôzne psychiatrické poruchy majú spoločné symptómy a vykazujú vysokú komorbiditu, čo sťažuje dosiahnutie presnej diagnózy. Spolu s týmito problémami súčasne možnosti farmakologickej a psychoterapeutickej liečby vykazujú nízku účinnosť, najmä v stredne až vysoko závažných prípadoch [9,10,11]. Obmedzené znalosti neurobiologických mechanizmov, ktoré sú základom neuropsychiatrických ochorení, spôsobujú, že farmakologická liečba je nešpecifická, preto sa pri rôznych duševných poruchách používajú rovnaké skupiny liekov.

Vynaložilo sa úsilie na charakterizáciu etiopatogenézy duševných porúch a na identifikáciu potenciálnych biomarkerov, ktoré by mohli viesť k diagnóze, prognóze a vývoju potenciálnych nových liekov. V tomto ohľade je hnacím motorom pokroku translačný výskum a nástup nových technologických prístupov, akými sú neurozobrazovanie a „omické“ techniky [12].

Vďaka týmto typom výskumu bolo možné identifikovať nové neurotransmisné systémy podieľajúce sa na psychiatrických poruchách, ako je glutamátergný [13,14,15], GABAergný [16,17,18] a endokanabinoidný systém (ECS) [19 20, 21, 22]. Niektoré z týchto zistení viedli k vývoju a marketingu liekov s novými mechanizmami účinku, ako je esketamín, nekompetitívny antagonista N-metyl-d-aspartátového (NMDA) receptora, schválený ako liečba depresie rezistentnej na liečbu u dospelých. v USA a Európe [23,24,25]. Ďalšou potenciálnou drogou priťahujúcou pozornosť je kanabidiol, jedna z hlavných zlúčenín prítomných v rastline Cannabis sativa [26]. Zvieracie modely ukázali, že kanabidiol (CBD) vykazuje anxiolytické, antidepressívne, antipsychotické, antiepileptické a neuroprotektívne vlastnosti, čo naznačuje jeho potenciálne terapeutické použitie pri niekoľkých psychiatrických, neurologických poruchách a poruchách súvisiacich s užívaním drog. CBD bol schválený v roku 2018 americkým Úradom pre potraviny a liečivá (FDA) po tom, čo sa ukázalo, že je účinný a bezpečný pri liečbe záchvatov spojených s Lennox-Gastautovým syndrómom alebo Dravetovým syndrómom u pacientov vo veku od dvoch rokov. To urýchlilo výskum jeho použitia na ďalšie poruchy. V tomto prehľade sumarizujeme hlavné výsledky poskytnuté zvieracími modelmi a predbežné klinické štúdie, ktoré sa doteraz uskutočnili o účinnosti CBD pri liečbe úzkosti, depresívnych porúch, posttraumatickej stresovej poruchy (PTSD) a SCZ. Skúmajú sa aj predpokladané mechanizmy pôsobenia, ktorými CBD potenciálne produkuje svoje účinky na tieto poruchy. Hoci naše výsledky podporujú účinnosť a bezpečnosť CBD, pred jeho konečným schválením na klinické použitie pri týchto psychiatrických poruchách sú potrebné rozsiahle klinické štúdie.

## 2. Úvod do fytokanabinoidného kanabidiolu: chemická štruktúra, farmakokinetika a farmakodynamický profil

Počas posledných desaťročí sa niekoľko výskumov zameralo na charakterizáciu biologických a molekulárnych základov podieľajúcich sa na lekárskych vlastnostiach rastliny *Cannabis sativa*. K dnešnému dňu bolo identifikovaných približne 120 kanabinoidov a klasifikovaných do 11 skupín na základe ich chemickej štruktúry:  $\Delta$ 9-trans-tetrahydrokanabinol ( $\Delta$ 9-THC), kanabigerol, kanabicromeno, kanabidiol (CBD), kanabinodiol, kanabielsoín, kanabicyklol, kanabinol, kanabitríol a posledná skupina, v ktorej je zahrnutých niekoľko kanabinoidov s rôznou chemickou štruktúrou [27]. Hlavnou zlúčeninou prítomnou v rastline je  $\Delta$ 9-THC, charakterizovaný Gaoni a Mechoulam v roku 1964, zodpovedný za posilňujúce vlastnosti kanabisu [28]. CBD je nasledujúca väčšinová zlúčenina prvýkrát izolovaná Adamsom a cols. v roku 1940 [29], hoci jeho chemická štruktúra nebola úplne charakterizovaná až do roku 1963 [30].

### 2.1. Prehľad chemickej štruktúry CBD

CBD má chemickú štruktúru podobnú  $\Delta$ 9-THC; oba sa však líšia v priestorovej konformácii, čo pomáha vysvetliť rozdiely pozorované vo vzťahu k ich fyziofarmakologickým vlastnostiam.  $\Delta$ 9-THC predstavuje planárnu štruktúru, ktorá umožňuje väzbu na rCB1. Na rozdiel od toho má CBD mierne hranatú štruktúru, ktorá vytvára stérickú prekážku, ktorá bráni jeho schopnosti viazať sa na tento receptor [31]. V dôsledku toho CBD vykazuje 100-krát menšiu afinitu k rCB1 ako  $\Delta$ 9-THC [32]. To môže ospravedlniť absenciu zosilňujúcich vlastností CBD na rozdiel od  $\Delta$ 9-THC [31]. V skutočnosti doterajšie údaje ukazujú, že CBD nevyvolalo eufóriu ani intoxikáciu u zdravých dobrovoľníkov [33,34,35]. Štúdie na zvieratách naznačili, že CBD nemusí vykazovať posilňujúce vlastnosti, pretože nevykazuje potenciál zneužívania drog v podmienenej preferencii miesta, spontánnom vysadení a perorálnom samopodávaní, bežných zvieracích modeloch používaných na vyhodnotenie potenciálu zneužívania drog [36,37,38].

### 2.2. Prehľad farmakologického profilu CBD

Počas posledných rokov mnohí výskumníci študovali potenciálnu terapeutickú užitočnosť CBD pri rôznych ochoreniach, pričom poukázali na jeho možnú antimikrobiálnu, imunosupresívnu, antiemetickú, antiresorpčnú, spazmolytickú, protinádorovú, antifibrotickú, protizápalovú a antikonvulzívnu účinnosť [39,40,41,42]. Niektoré z týchto vlastností boli ďalej skúmané, čo viedlo k jeho schváleniu na liečbu spasticity pri roztrúsenej skleróze (Sativex) [43] a nedávno na liečbu záchvatov spojených s Lennoxovým-Gastautovým alebo Dravetovým syndrómom u detí [44]. Okrem toho ďalšie správy naznačujú, že CBD môže byť užitočné pri liečbe neurodegeneratívnych [45,46,47,48] a psychiatrických porúch [39,49,50,51]. Štúdie na zvieratách aj klinické štúdie poukázali na to, že CBD má anxiolytické, antidepresívne a antipsychotické vlastnosti, čo bude podrobnejšie preskúmané v nasledujúcich častiach.

### 2.2.1. Farmakokinetika

Ako väčšina fytoKANABINOIDOV má CBD vysokú rozpustnosť v tukoch ( $K_o/w$ : 6–7) [52]. Perorálne podanie CBD predstavuje zlú biologickú dostupnosť (6–19 %) [53], najmä kvôli jeho rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Pre zvýšenie jeho perorálnej dostupnosti sa odporúča podávať CBD spolu s jedlom. Iné spôsoby podania, ako je inhalácia alebo intravenózne podávanie, poskytujú lepšie koncentrácie a rýchlejšie [53,54]. Tabuľka 1 sumarizuje hlavné farmakokinetické vlastnosti CBD.

CBD predstavuje vysokú distribúciu ( $V_d$ : 32 l/kg) s veľkou akumuláciou v mozgu a tukovom tkanive, a to aj vďaka svojej vysokej rozpustnosti v tukoch [55,56,57]. CBD sa metabolizuje v pečeni rôznymi mechanizmami (vrátane oxidácie,  $\beta$ -oxidácie, hydroxylácie, glukuronidovej konjugácie a epoxidácie) [53,56,58,59,60] a vylučuje sa močom nemetabolizovaný alebo ako derivát glukuronidu [53,59]. Existujú rôzne metabolity CBD (okolo 53), niektoré z nich sa študujú, aby sa určilo ich potenciálne zapojenie do niektorých jeho účinkov.

Napokon, dôkazy o jeho bezpečnosti a znášanlivosti sú obmedzené na predklinické a klinické štúdie. Neboli popísané žiadne významné vedľajšie účinky [62,63]. Hnačka, somnolencia a znížená chuť do jedla sú najčastejšie vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách vykonaných u detí s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom [44].

Je tiež zaujímavé zdôrazniť, že CBD je silný kompetitívny inhibítor určitých izoform cytochrómu P450 (CYP2C a CYP3A), čo zvyšuje riziko liekových interakcií, keď sa podáva spolu s inými liekmi metabolizovanými týmito enzýmami [53,59,60].

### 2.2.2. Farmakodynamika

CBD má tú zvláštnosť, že pôsobí na viac ako 65 kľúčových cieľov, vrátane serotonínového 1A receptora (5-HT<sub>1A</sub>), kanabinoidných receptorov spojených s G proteínom 55 (GPR55), prechodného receptorového potenciálu vaniloidu 1 (TRPV1), typu 1 ekvilibračný nukleozidový transportér (ETN1), proteín viažuci mastné kyseliny (FABP), nukleárny faktor erytroidný 2-príbuzný faktor 2 (NRF2), napätím aktivované vápnikové kanály typu T, adenzínové a glycínové receptory, mu a delta opioidné receptory a napätie -dependentný aniónový kanál 1 (VDAC1), okrem iného [64].

Prvé štúdie in vitro odhalili, že CBD v submikromolárnych koncentráciách pôsobí ako antagonist CB<sub>1</sub>r a ako inverzný agonista CB<sub>2</sub>r [65]. Následné štúdie in vivo však ukázali, že CBD má nízku afinitu k obom receptorom [66,67,68]. Zdá sa, že CBD pôsobí skôr ako negatívny alosterický modulátor CB<sub>1</sub>r, ktorý modifikuje silu a účinnosť, s ktorou endogénne kanabinoidy aktivujú receptor [69]. Na rozdiel od toho, niektoré štúdie ukázali, že CBD inhibuje spätné vychytávanie anandamidu (AEA) a jeho metabolizáciu hydrolázou amidu mastných kyselín

(FAAH), čím zvyšuje endogénny kanabinoidný tonus, čo je mechanizmus navrhovaný, podľa ktorého môže CBD nepriamo aktivovať CB1r [70].

V prípade CB2r pôsobí CBD ako inverzný agonista, ale len vo veľmi vysokých koncentráciách [71]. Okrem toho CBD pôsobí aj ako antagonist receptorov súvisiacich s kanabinoidmi, keďže GPR55 je považovaný za jeden z hlavných cieľov, ktorým CBD uplatňuje svoje vlastnosti [72,73,74].

Ďalšie ciele, vrátane kľúčových prvkov opioidergných, dopamínerných, glutamátergných a serotonergných systémov, boli spojené s pôsobením CBD. CBD inhibuje spätné vychytávanie dopamínu a glutamátu in vitro [75,76]. Okrem toho je CBD alosterický modulátor mu a delta opioidných receptorov [77,78] a čiastočný agonista dopamínových D2 receptorov, čím sa posilňuje jeho potenciál ako antipsychotika [79,80].

Je zaujímavé, že ďalšie štúdie in vitro a in vivo odhalili, že CBD indukuje fyziologické reakcie prostredníctvom 5-HT1A receptorov [27,81], čo je kľúčový serotonínerný cieľ zapojený do úzkosti a depresie.

### **3. Úloha CBD pri úzkostných a depresívnych poruchách: Štúdie na zvieratách a ľuďoch**

#### **3.1. Aktuálny scenár**

V súčasnosti trpí úzkosťou a poruchami nálady viac ako 260 miliónov ľudí na celom svete, čo sa odhaduje na 25 % európskej populácie. Okrem vysokého výskytu sa tieto psychiatrické poruchy vyznačujú vysokou mierou prevalencie, čo vedie k podstatnému zníženiu kvality života a narušeniu pracovného/školského výkonu, rodinného/spoločenského života a bežných denných aktivít. V skutočnosti sú úzkosť a poruchy nálady hlavnými príčinami duševného zdravia počas rokov prežitých so zdravotným postihnutím (YLD), ktoré dosahujú 302 YLD a 850 YLD na 100 000 obyvateľov v Európe [82]. V dôsledku toho obe psychiatrické poruchy so sebou prinášajú vysoké ekonomické náklady, približne 170 miliárd EUR ročne v Európe.

Podľa DSM-V sa úzkostné poruchy klasifikujú na generalizovanú úzkostnú poruchu, panickú poruchu, špecifické alebo sociálne fóbie a sociálnu úzkostnú poruchu (SAD) [83]. Všetky typy majú spoločné príznaky, vrátane pocitu nepokoja, paniky a strachu; problémy so spánkom; neschopnosť zostať pokojná; byť prechladnutý a/alebo spotený; dýchavičnosť; búšenie srdca; suché ústa; nevoľnosť; a vyhýbanie sa situáciám. Depresívne poruchy predstavujú vysokú zložitosť a možno ich klasifikovať ako rušivú poruchu regulácie nálady (MDD), perzistentnú depresívnu poruchu (dystýmiu), predmenštruačnú dysforickú poruchu, depresívnu poruchu vyvolanú látkou/liekom, spojenú s iným zdravotným stavom, inú špecifikovanú depresívnu poruchu a nešpecifikovanú depresívnu poruchu. Pacienti trpiaci depresívnymi poruchami pociťujú emocionálne, kognitívne, fyzické a behaviorálne zmeny vrátane smútku,

úzkosti, viny, podráždenosti, zhoršenej pamäti, myšlienok na smrť a samovraždu, straty motivácie, narušeného spánku alebo chuti do jedla, únavy, zanedbávania povinností, zmien v osobnom živote vzhľad a odstup od iných [84]. Závažnosť depresívnych porúch, hodnotená klinickými škálami hodnotenia depresie, ako je Hamiltonova škála hodnotenia depresie, sa líši od jedného pacienta k druhému, pričom stredne ťažké až ťažké prípady majú horšiu prognózu [85]. Úzkostné a depresívne poruchy sú silne spojené s vysokou mierou komorbidity (okolo 50 %) [86], ktorá môže u psychiatrických pacientov dosiahnuť až 90 % [87,88]. Komorbidita zhoršuje klinický manažment a následne aj prognózu; zvyšuje odolnosť voči liečbe a recidíve a dramaticky zvyšuje riziko samovraždy.

Z farmakologického hľadiska sa v klinickom manažmente oboch duševných porúch využívajú anxiolytiká a antidepresíva. Napríklad benzodiazepíny, najbežnejšie anxiolytikum, sú užitočné na začiatku farmakologickej liečby depresívnych porúch [89]. Podobne buspirón (agonista serotonínového 5-HT<sub>1A</sub> receptora) je anxiolytikum na liečbu depresívnych porúch [90]. Antidepresíva, najmä selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, sú najčastejšie používanou liečbou prvej línie úzkostných porúch [91]. Hoci neurochemické zmeny, ktoré sú základom úzkosti a depresie, ešte stále nie sú objasnené, priaznivé účinky zistené počas súbežného podávania oboch typov liekov naznačujú zapojenie zdieľaných neurobiologických dráh.

Napriek dostupným možnostiam farmakologickej liečby je účinnosť obmedzená, najmä pri prevencii relapsu a recidívy [92]. Napríklad jeden z troch pacientov s diagnózou MDD si vyvinie rezistenciu na antidepresíva. Ešte dôležitejšie je, že súčasné farmakologické liečby nezlepšujú kognitívne dysfunkcie spojené s touto duševnou poruchou, dokonca ani v kombinácii s psychoterapiou [93,94]. Naopak vedľajšie účinky týchto liekov, ako je priberanie, strata sexuálnej túžby a iné, ovplyvňujú pomer rizika a benefitu. Preto je potrebné nájsť nové farmakologické alternatívy na zlepšenie výsledkov liečby takýchto psychiatrických porúch bez zaťaženia vedľajšími účinkami. V tomto ohľade publikované štúdie na zvieratách a klinické štúdie, ktorých hlavné výsledky sú podrobne uvedené nižšie, poskytujú informácie podporujúce anxiolytické a antidepresívne vlastnosti CBD.

### 3.2. Výsledky zo štúdií na zvieratách

Potenciálne anxiolytické a antidepresívne vlastnosti CBD boli skúmané na niekoľkých zvieracích modeloch od konca 70. rokov 20. storočia. Hoci predbežné zistenia boli protichodné [95,96], následné štúdie dávka-odpoveď ukázali, že CBD vyvolalo anxiolytický účinok, ktorý sledoval krivku v tvare obráteného U, čo bolo účinné pri stredných dávkach, ale nie pri nízkych alebo vysokých dávkach [97, 98,99]. CBD tiež zoslabil fyziologické a behaviorálne reakcie na stresové situácie, znížil obmedzujúci stres spolu s kardiovaskulárnymi a anxiogénnymi reakciami [100] blokovaním aktivácie osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA) [101] a aktiváciou 5-HT<sub>1A</sub> receptora [100]. Dodatočné výsledky zo štúdií uskutočnených pomocou Vogelovho konfliktu a testov na zahrabávanie mramoru ukázali, že CBD znížilo úzkostné a kompulzívne správanie [49,102,103] (tabuľka 2). Je zvláštne, že kanabinoidný receptor CB1

(CB1r), ale nie 5-HT1A receptor, zrejme sprostredkúva takéto účinky [104]. Podávanie CBD tiež zrušilo správanie podobné úzkosti, hypertermiu a hyperlokomóciu vyvolanú tetrahydrokanabinolom (THC), čím sa modifikovala expresia c-Fos v oblastiach mozgu (mediálne preoptické jadro a laterálna periaqueduktálna sivá) [105]. Na rozdiel od toho CBD nedokázalo modifikovať úzkosť vyvolanú opakovaným podávaním THC [106].

Doplňkové výsledky ukázali, že kmeň a spôsob podávania (jednorazové a opakované) môžu ovplyvniť pôsobenie CBD. U samcov myší C57BL/6 a spontánne hypertenzných potkanov CBD nevyvolalo žiadny účinok [99,105]. Čo sa týka spôsobu podávania, chronická liečba CBD vyvolala anxiolytický účinok, zatiaľ čo akútne podávanie nie [126]. Iná štúdia však uviedla opačné výsledky [133].

Iní autori hodnotili vplyv veku a pohlavia na anxiolytické účinky CBD. Chronické podávanie CBD vyvolalo anxiolytický účinok, keď sa podával myšiam vo veku 5 mesiacov, ale nie vo veku 3 mesiacov [130]. Táto skupina myší však výrazne znížila svoju pohybovú aktivitu. To môže pôsobiť ako mätúca premenná pri interpretácii výsledkov. Naopak, v inej štúdii sa nezistili žiadne účinky ani u dospievajúcich, ani u dospelých samcov myší. Okrem toho CBD zvýšila úzkosť u dospelých samíc myší, čo naznačuje účinky závislé od pohlavia [128].

Podávanie CBD tiež prinieslo zaujímavé zistenia v špecifických oblastiach mozgu. Mikroinjekcie do jadra lôžka stria terminalis [114] a periaqueduktálnej šedej [112, 113] vykazovali anxiolytické a panikolytické účinky, v uvedenom poradí. Na druhej strane intracisternálna alebo intra-prelimbická mediálna prefrontálna kortexová injekcia CBD blokovala autonómnú aktiváciu a anxiogénne reakcie vyvolané obmedzujúcim stresom [115, 139]. Zdá sa, že tieto účinky súvisia s 5-HT1A receptormi [112,113,139].

V modeli podmieňovania strachu, čo je typ úlohy asociatívneho učenia, akútne podávanie CBD znížilo kontextové správanie súvisiace so strachom a úzkosťou [127, 140], zatiaľ čo chronické podávanie vyvolalo pravý opak [123]. Podobne mikroinjekcie/infúzie do špecifických oblastí mozgu, ako je intracerebroventrikulárny [117] a prelimbický mediálny prefrontálny kortex, znížili zmrazenie a úzkosť [118]. Infúzia infralimbickej prefrontálnej kôry však vykazovala protichodné výsledky, zvyšovala zmrazenie [118] alebo uľahčila vyhynutie strachu [119] v závislosti od celkového počtu podaných mikroinjekcií. V skutočnosti sa zdá, že CBD narúša averzívnu konsolidáciu pamäte [109,120], ktorá zahŕňa anandamidové, CB1r, CB2r a receptory gama receptora aktivovaného peroxizómovým proliferátorom (PPAR $\gamma$ ) časovo závislým spôsobom [70,119,120]. CBD tiež znížilo vplyv PFC na kortikolimbické okruhy, modulovalo dopamín a okamžitú génovú expresiu (proteíny c-fos a zif-268) [118,141] a funkčne upravilo mezolimbický okruh prostredníctvom priamej aktivácie 5-HT1A receptorov [142,143]. .



Účinnosť CBD pri znižovaní podmieňovania strachu spolu s jeho anxiolytickými vlastnosťami podnietili vývoj štúdií zameraných na hodnotenie jeho potenciálnej účinnosti na zvieracích modeloch PTSD, psychiatrickej poruchy, ktorá je v súčasnosti klasifikovaná ako trauma a porucha súvisiaca so stresom. Akútne alebo subchronické podávanie CBD znížilo dlhotrvajúce anxiogénne účinky vyvolané vystavením stresu predátorov, čo naznačuje zásah 5-HT<sub>1A</sub> receptorov do týchto účinkov [144,145,146]. Okrem toho nový myšiaci model PTSD vykonaný naším výskumným tímom ukázal, že podávanie CBD samostatne alebo v kombinácii so sertralínom výrazne znížilo podmieňovanie strachu, správanie podobné úzkosti a dlhodobé zmeny gébovej expresie v osi HPA, ECS a serotonínových systémoch. Tieto výsledky podporujú účinnosť CBD, čím sa znižujú intenzívne a dlhotrvajúce účinky modelu PTSD [129].

Spolu so svojimi anxiolytickými vlastnosťami CBD vykazovalo antidepresívnu účinnosť na zvieracích modeloch depresie, pričom vyvolávalo účinok podobný antidepresívam, keď sa podával samostatne [137] alebo v kombinácii so sub-účinnými dávkami antidepresív fluoxetín alebo desipramín [136], najmä prostredníctvom aktivácie 5HT<sub>1A</sub> serotonergných receptorov [137]. Ešte dôležitejšie je, že CBD preukázal rýchly a trvalý antidepresívny účinok. Jedna dávka CBD vyvolala u švajčiarskych myší antidepresívny účinok závislý od dávky, dokonca aj 7 dní po jej podaní. Podobné výsledky boli zistené u potkanov Flinders Sensitive a Flinders Resistant Line (FSL/FRL) a u potkanov Wistar [107]. Súviseli aj zmeny neuroplasticity, pretože synaptofyzín, proteín postsynaptické hustoty 95 (PSD95) a neurotrofický faktor dodaný mozgom sa zvýšili na prefrontálnom kortexe (PFC) a hipokampe (HIPP) po podaní CBD. Tento účinok zahŕňa aktiváciu signalizácie tropomyozínového receptora kinázy B/cicavca cieľového rapamycínu (TrkB/mTOR) [107]. Okrem toho liečba inhibítormi metylácie DNA (5-AzaD a RG108) a CBD vyvolala účinok podobný antidepresívam, čím sa zabránilo zmenám vyvolaným stresom pri metylácii DNA a aktivite DNA metyltransferázy (DNMT) v HIPP a PFC [135]. Táto štúdia podporuje zapojenie epigenetických mechanizmov do antidepresívnych vlastností CBD.

Ďalšie výsledky ukázali, že použité dávky a kmeň hlodavcov môžu modulovať účinky CBD. U myší Swiss Webster iba najvyššia dávka vyvolala účinok podobný antidepresívu, zatiaľ čo u myší DBA/2 nebol pozorovaný žiadny účinok [138]. Okrem toho nedávna štúdia naznačila, že účinky CBD môžu byť špecifické pre pohlavie, pretože účinky podobné antidepresívam boli zistené u samcov, ale nie u samíc potkanov FSL [110].

Skúmali sa aj potenciálne rozdiely v dôsledku spôsobu podávania CBD (akútne vs. chronické). U myší C57BL/6J bola vykonaná čuchová bulbektómia, model depresie na hlodavcoch, jednorazové a chronické podávanie CBD vyvolané anxiolytickými účinkami podobnými antidepresívam. Tieto zmeny správania boli sprevádzané zvýšením hladín serotonínu a glutamátu vo funkcii PFC a 5-HT<sub>1A</sub> receptora na dorzálnom raphe, poli CA1–CA2 HIPP, amygdale a mediálnom PFC [132]. Štúdia ďalej podporila zapojenie 5-HT<sub>1A</sub> receptora namiesto CB<sub>1</sub>r do účinkov CBD. Podobné účinky podobné antidepresívam boli pozorované u potkanov Wistar [111] a potkanov Wistar-Kyoto, ako aj v genetickom modeli depresie [124] a na zvieracích modeloch vykazujúcich symptómy podobné depresii, ako sú diabetické a

normoglykemické potkany [125]. Okrem toho špecifické mikroinjekcie CBD do mozgu, napr. intra-IL alebo intra-prelimbické, vyvolali u potkanov Wistar antidepresívne účinky zahŕňajúce 5-HT<sub>1A</sub> a CB<sub>1</sub> receptory [121].

Podávanie CBD vykazovalo účinky podobné antidepresívam v rôznych dávkach u dospievajúcich a dospelých samcov potkanov Sprague-Dawley [122]. Dlhodobé účinky CBD boli rôzne: 2 dni u dospievajúcich a 21 dní u dospelých potkanov. Preto sa zdá, že výsledok závisí od veku, v ktorom bola liečba CBD podaná. Celkovo sú tieto zistenia relevantné pre ďalšie skúmanie účinnosti a bezpečnosti v závislosti od veku a pohlavia pacienta.

Účinky CBD boli tiež hodnotené pre chronický nepredvídateľný mierny stres, zvierací model, ktorý zahŕňal prezentáciu opakovaných miernych stresorov počas niekoľkých týždňov. Po tejto expozícii hlodavce vykazovali depresívne zmeny správania, najmä trvalé zníženie ich citlivosti na príjemné stimuly, ako je chutný roztok sacharózy [147, 148]. V tomto modeli rôzne dávky a spôsoby podávania CBD zabránili anxiogénnemu a depresogénnemu správaniu a vykazovali neuroprotektívny účinok [116,134,149] prostredníctvom CB<sub>1</sub>r a CB<sub>2</sub>r [116,131]. Štúdie kultivačných buniek skutočne ukázali, že CBD indukovalo proliferáciu progenitorov a progresiu bunkového cyklu v závislosti od aktivácie CB<sub>1</sub>r a CB<sub>2</sub>r a zvýšenia anandamidu [149]. Celkovo tieto výsledky podporujú zapojenie endokanabinoidného systému do účinkov CBD podobných antidepresívam.

### 3.3. Výsledky z klinických štúdií

#### 3.3.1. Klinické štúdie zamerané na úzkostné poruchy

Prvé klinické štúdie hodnotiace anxiolytické vlastnosti CBD sa uskutočnili v rokoch 1974 a 1982, čo naznačuje, že CBD zmierňuje úzkosť vyvolanú THC u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia [150,151] (tabuľka 3). Následne ďalšie dvojito zaslepené štúdie ďalej hodnotili účinky CBD na zdravých dobrovoľníkov. Perorálne podávanie CBD znížilo úzkosť u zdravých jedincov vystavených simulovanému testu hovorenia na verejnosti [152]. V súlade s tým v ďalšej dvojito zaslepenej štúdii CBD významne znížilo subjektívnu úzkosť, hodnotenú stupnicou vizuálnej analógovej nálady (VAMS), a zvýšilo duševnú sedáciu. Tieto účinky súviseli s menšou aktivitou na mediálnom temporálnom zhluku (ľavý amygdala-hippokampálny komplex, siahajúci do hypotalamu) a na ľavom zadnom cingulárnom gyruse a s vysokou aktivitou na ľavom parahipokampálnom gyre (153).

V dvojito zaslepenej randomizovanej placebom kontrolovanej štúdii s použitím opakovaných opatrení v rámci individuálneho dizajnu u zdravých dobrovoľníkov, ktorí použili Cannabis sativa 15-krát alebo menej, CBD neindukovalo žiadnu behaviorálnu ani regionálnu aktiváciu mozgu pri verbálnej úlohe učenia v porovnaní s placebom. na rozdiel od THC [154]. Podobne skrížený, dvojito zaslepený dizajn opakovaných opatrení u 16 zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia odhalil, že na rozdiel od  $\Delta^9$ -THC CBD v porovnaní s placebom nevyvolalo psychotické symptómy, mentálnu sedáciu, intelektuálne poškodenie alebo fyzickú sedáciu [35].

Anxiolytická účinnosť CBD bola hodnotená u pacientov s diagnózou úzkostných porúch. U pacientov so SAD bez predchádzajúcej liečby CBD znížilo subjektívnu úzkosť, čo vyvolalo zmeny v regionálnom cerebrálnom prietoku [155, 156]. Veľká retrospektívna séria prípadov zahŕňajúca psychiatrických pacientov, ktorých primárnym záujmom bola úzkosť alebo zlý spánok, naznačovala, že podávanie CBD rýchlo a trvalo znížilo úzkosť. CBD tiež zlepšilo poruchy spánku počas prvého mesiaca liečby, ale s výkyvmi počas celého hodnoteného trojmesačného obdobia [157]. V klinickej štúdii vykonanej na neklinických dobrovoľníkoch s vysokými paranoidnými črtami však CBD zvýšilo úzkosť a nemalo žiadny vplyv na perzekučné predstavy v kontrolovanom trojrozmernom (3D) scenári virtuálnej reality [158]. Tieto výsledky naznačujú, na rozdiel od výsledkov pozorovaných u pacientov so SAD, že CBD nevykazovalo anxiolytický účinok u zdravých dobrovoľníkov s vysokými paranoidnými vlastnosťami.

Ďalšie výsledky podporujúce anxiolytické vlastnosti CBD pochádzajú z klinických štúdií, ktoré naznačujú, že nabiximols, liek obsahujúci THC (2,7 mg) a CBD (2,5 mg), ktorý sa používa na liečbu spasticity pri roztrúsenej skleróze, znižuje úzkosť a túžbu u pacientov s poruchou užívania kanabisu. [159]. Predchádzajúca kazuistika naznačila, že perorálne podávanie CBD znížilo abstinenčné príznaky kanabisu, úzkosť a disociačné symptómy [166]. Okrem toho, akútna vaporizácia CBD zlepšila rozpoznávanie emočného spracovania a zabránila narušeniu nejednoznačného rozpoznávania tváre vyvolaného THC [160]. Podobne v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u užívateľov heroínu CBD znížilo úzkosť a túžbu po jeho akútnom podaní s účinkami, ktoré zostali stabilné aj po 7 dňoch [161].

Neuroimagingové štúdie odhalili, že podávanie CBD zmenilo prefrontálnu-subkortikálnu konektivitu počas reakcie na strašné tváre. Spojenie medzi prednou cingulárnou kôrou-amygdalou bolo prerušené po podaní CBD. Toto zistenie bolo spojené so súčasným elektrofyziológickým účinkom, ktorý poukázal na obe oblasti mozgu ako potenciálne kľúčové ciele, ktoré sú základom anxiolytických účinkov CBD [162].

Boli identifikované ďalšie prebiehajúce štúdie. Otvorená klinická štúdia (NCT02548559) hodnotí účinky CBD na zníženie úzkosti u dospelých (16 účastníkov) [167]. CBD sa bude podávať ako sublingválna tinktúra dodávaná z celej rastliny v celkovej dennej dávke 30 mg počas 4 týždňov. Zmeny v úzkostnom správaní sa budú merať každý týždeň pomocou rôznych škál. Po tejto štúdii fázy 1 sa začne dvojito zaslepená klinická štúdia fázy 2 (NCT04286594) podľa rovnakého postupu u 75 pacientov s diagnostikovanou úzkosťou [168].

Okrem toho placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 (NCT03549819) u dospelých hodnotí účinnosť CBD (olejové kapsuly; flexibilne dávkované 200-800 mg denne počas 4 týždňov) na zníženie symptómov u pacientov s diagnostikovanou generalizovanou úzkostnou poruchou, SAD, panická porucha alebo agorafóbia [169]. Podobne je cieľom pilotnej štúdie (NCT04267679) ukázať účinnosť CBD (mäkké gélové kapsuly; až do celkovej dávky 100

mg/deň; 12 týždňov) na zníženie úzkosti a porúch spánku u pacientov s diagnostikovanou úzkosťou [170]. .

### 3.3.2. Klinické štúdie zamerané na poruchy súvisiace so stresom: PTSD

V súčasnosti narastá počet klinických štúdií hodnotiacich účinnosť CBD pri modulácii závažnosti PTSD. V otvorenej klinickej štúdii vykonanej u dospelých s diagnózou PTSD CBD plus psychiatrické lieky a psychoterapia znížili závažnosť symptómov PTSD po 8 po sebe nasledujúcich týždňoch liečby [163]. Okrem toho, dvojito zaslepená randomizovaná klinická štúdia (NCT04197102), navrhnutá na vyhodnotenie účinnosti CBD (300 mg/deň počas 8 týždňov) na zníženie závažnosti PTSD, prijíma pacientov od januára 2020. Ukončenie štúdie sa očakáva do mája 2024 [171]. Okrem toho ďalšia klinická štúdia, ktorá sa má skončiť v auguste 2021, hodnotí účinnosť CBD (600 mg/deň počas 6 týždňov) na zníženie príjmu alkoholu u ľudí s PTSD (NCT03248167) [172]. Na druhej strane, placebom kontrolovaná klinická štúdia (NCT02759185) hodnotí účinnosť 4 druhov údenej marihuany obsahujúcej CBD (až 1,8 g denne počas 3 týždňov) na zníženie závažnosti symptómov, vrátane úzkosti a depresie, u 76 vojenských veteránov s PTSD [173].

### 3.3.3. Klinické štúdie zamerané na depresívne poruchy

Dôkazy o antidepresívnych účinkoch CBD u ľudí sú stále vzácne. V klinickej štúdii vykonanej u pacientov s chronickou bolesťou vysoké dávky nabiximolov významne znížili stav nálady (174). Je zaujímavé, že perorálne CBD významne znížilo depresívne a psychotické symptómy u užívateľov kanabisu, čím sa obnovili škodlivé účinky kanabisu na subikulum a subregióny CA1 HIPP [164]. Podobné výsledky boli pozorované u častých užívateľov kanabisu, u ktorých perorálne CBD znížilo depresívne a psychotické symptómy a zlepšilo prepínanie pozornosti, verbálne učenie a pamäť [165]. V súlade s tým nabiximoly používané ako agonistická substitučná liečba počas odvykania od kanabisu významne znížili depresiu [159]. Nedávno používatelia CBD (n = 2409) v online prieskume hlásili účinky zlepšujúce náladu pri niekoľkých zdravotných problémoch. Štúdia nerozlišovala medzi čistým CBD a produktmi CBD získanými z marihuany s rôznymi zložkami vo formuláciách [175].

Prebiehajúca dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia (NCT03310593) hodnotí účinky CBD (150–300 mg/deň počas 12 týždňov) na zníženie úzkosti a depresie u pacientov s bipolárnou poruchou (odhadovaný počet: 100 účastníkov) [176]. Predpokladaný termín ukončenia štúdie je apríl 2022.

Celkovo tieto štúdie poskytujú predbežné dôkazy podporujúce účinnosť a bezpečnosť CBD pri týchto patológiách, hoci na dosiahnutie konečných záverov sú potrebné väčšie klinické štúdie.

## 4. Úloha CBD pri schizofrénii

### 4.1. Aktuálny scenár

SCZ je heterogénna psychiatrická porucha s nástupom v neskorej adolescencii alebo skorej dospelosti [177]. Hoci sú symptómy heterogénne, sú klasifikované do troch hlavných kategórií: pozitívne symptómy (halucinácie, bludy, dezorganizované myšlienky a nezmyselná reč, bizarné správanie); negatívne symptómy (sociálne stiahnutie sa, anhedónia, nedostatok emocionálneho výrazu a výrazu tváre, znížená reč, znížená schopnosť začať a udržiavať aktivity); a kognitívne dysfunkcie (zhoršená výkonná funkcia, pracovná pamäť a pozornosť) [177,178]. SCZ postihuje iba 1 % svetovej populácie; je však predmetom intenzívneho výskumu kvôli obmedzenej účinnosti antipsychotík [179]. Súčasná liečba zlepšujú len pozitívne symptómy po prvej epizóde psychózy len u 50 % až 70 % pacientov; vykazujú miernu účinnosť pre negatívne symptómy a nemajú žiadny vplyv na kognitívne deficity [180]. Antipsychotiká zároveň vyvolávajú závažné vedľajšie účinky vrátane extrapyramídových symptómov, hyperprolaktinémie a kardiovaskulárnych komplikácií alebo predĺženia intervalu QT (v závislosti od typu antipsychotika), čo obmedzuje ich chronické užívanie (180). Nové antipsychotické lieky majú lepší pomer rizika a prínosu, ale stále vykazujú obmedzenia bezpečnosti a účinnosti. Existuje teda potreba identifikovať nové, účinnejšie a bezpečnejšie lieky na farmakologický manažment SCZ [181]. V tomto ohľade bola CBD navrhnutá ako nová potenciálna liečba založená na zisteniach z niekoľkých predklinických štúdií a nedávno v klinických štúdiách, ktoré preukázali jej antipsychotické účinky [182].

### 4.2. Výsledky zo štúdií na zvieratách

Vývoj zvieracích modelov pre komplexné psychiatrické poruchy, ako je SCZ, bol nápomocný pri zvyšovaní nášho chápania neurobiologického základu tejto poruchy a pri identifikácii nových antipsychotických liekov [183]. Na reprodukciu hlavných znakov SCZ sa použili rôzne experimentálne prístupy, väčšinou u hlodavcov (tabuľka 4). V závislosti od typu manipulácie použitej na vyvolanie týchto zmien sa modely hlodavcov klasifikujú do vývojových modelov (napr. reaktivácia imunitného systému matky); farmakologické modely (napr. podávanie amfetamínu alebo ketamínu); a modely manipulácie s léziami (napr. neonatálna ventrálna hipokampálna lézia) alebo genetickými (napr. nedostatočná funkcia génu DISC1) [183]. Spoločne umožňujú reprodukciu niektorých spôsobov správania simulujúcich pozitívne a negatívne symptómy a v menšej miere aj kognitívne poruchy.

Veľký počet týchto zvieracích modelov sa použil na posúdenie potenciálnej účinnosti CBD na moduláciu behaviorálnych a neurobiologických zmien súvisiacich s SCZ. Jedným z najčastejších symptómov u ľudí s SCZ je psychomotorická agitácia, ktorá sa u hlodavcov farmakologicky reprodukuje podávaním agonistov dopamínových receptorov, ako sú amfetamín alebo dexamfetamín. Antipsychotiká môžu modulovať túto motorickú hyperaktivitu vyvolanú liekmi. V tomto modeli vysoká dávka CBD znížila motorickú hyperaktivitu vyvolanú amfetamínom a dexamfetamínom bez toho, aby spôsobila ďalšie motorické účinky [126,196]. Podobne CBD normalizovalo ketamínovo-motorickú hyperaktivitu, keď sa podávalo chronicky, ale nie

akútne. Je zaujímavé, že CBD nespôsobuje katalepsiú, pričom vykazuje podobný profil ako atypické antipsychotiká [196].

Ďalším častým príznakom schizofrénie je neschopnosť odfiltrovať irelevantné stimuly alebo vytvoriť asociácie pre ďalšie spracovanie, pričom oba účinky sú spojené so zmenami v senzomotorickom hradlovaní. Na zvieracích modeloch sa tieto zmeny merajú predpulznou inhibíciou (PPI) úľakovej reakcie, čo umožňuje vyhodnotenie správania podobného SCZ a účinnosti nových potenciálnych antipsychotík. V tomto modeli systémová alebo intra-nucleus accumbens (NAcc) predbežná liečba CBD zoslabila amfetamínom indukované zmeny PPI u švajčiarskych myší [197]. V tej istej štúdii autori uviedli podobné výsledky po predbežnej liečbe inhibítorom hydrolýzy anandamidu URB597, čo naznačuje, že zlepšenie dosiahnuté s CBD môže súvisieť s jeho schopnosťou zvýšiť dostupnosť anandamidu [67 200]. Tieto výsledky sú v súlade s výsledkami zistenými v klinickej štúdii, ktorá je ďalej vysvetlená v ďalšej časti tohto prehľadu, pričom sa študujú paralely medzi zlepšením symptómov súvisiacich so SCZ po podaní CBD a zvýšením plazmatických koncentrácií anandamidu [201]. Okrem toho sa podobná normalizácia PPI a lokomotorickej hyperaktivity zistila u potkanov vopred ošetrovaných CBD. Tieto zmeny správania môžu byť spojené s reguláciou fosforylácie kináz mTOR/p70S6 v obale NAcc [185].

CBD preukázalo zaujímavé účinky v iných zvieracích modeloch SCZ. Saletti a kol. ukázali, že akútne podávanie CBD plne normalizovalo zmeny PPI vyvolané MK-801, nekompetitívnym antagonistom NMDA receptorov, u kapucínskych opíc (*Sapajus spp.*) [202]. Podobne akútne [198] aj chronické [192] podávanie CBD modulovalo poškodenie PPI vyvolané MK-801 u myší, čo zahŕňalo, aspoň čiastočne, TRPV1 receptory [67,198,203]. Chronické podávanie CBD tiež regulovalo poruchy vyvolané podávaním MK-801 v sociálnej interakcii a nových testoch rozpoznávania objektov u myší, správania, ktoré sa snaží simulovať negatívne a kognitívne symptómy SCZ. V tejto štúdii vysoká dávka CBD preukázala rovnakú účinnosť ako antipsychotický liek klozapín [193]. Okrem toho testy sociálnej interakcie a rozpoznávania nových objektov odhalili ochranné účinky CBD, keď sa podával po ukončení chronického podávania MK-801, v ktorom sa zdá, že 5-HT<sub>1A</sub> receptory hrajú relevantnú úlohu [194]. Napriek týmto sľubným výsledkom v iných štúdiách na hlodavcoch CBD mierne modulovalo poškodenie PPI vyvolané MK-801 bez normalizácie lokomotorickej hyperaktivity alebo sociálnej interakcie [184, 186]. Predbežná úprava CBD však obom zmenám zabránila [187].

Nedávno sa na vyhodnotenie potenciálnych antipsychotických účinkov CBD použili genetické zvieracie modely SCZ, ako sú napríklad mutantné myši neuregulínu1 (*Nrg1 HET*). Neuregulín1 je proteín zapojený do migrácie neurónov, myelinizácie a regulácie expresie glutamátergických NMDA a GABAergných receptorov GABA<sub>A</sub> (prehľad pozri [204]). Chronické podávanie vysokých dávok CBD zvýšilo sociálnu interakciu u mutantných myší s miernym zotavením poškodenia PPI [199]. Autori identifikovali zvýšenie väzby receptora GABA<sub>A</sub> v granulárnom retrosplenálnom kortexe mutantných myší liečených CBD, čo naznačuje, že tieto GABAergické receptory môžu byť čiastočne zodpovedné za moduláciu správania indukovanú

CBD. V skutočnosti niektorí autori navrhli, že CBD môže pôsobiť na GABAergné a glutamátergické systémy nepriamo, ale nie výlučne, prostredníctvom priameho pôsobenia na rôzne ciele ECS, serotonergné alebo opioidné systémy [205]. Nedávne štúdie in vitro [206] a in vivo [207] však naznačili, že CBD moduluje GABAergický systém pôsobením priamo na receptory GABAA. V dôsledku toho môžu byť účinky CBD na GABAergické obvody výsledkom priamej aj nepriamej modulácie tohto systému. Na ďalšie skúmanie úlohy GABAergického systému v antipsychotických účinkoch CBD je potrebných viac štúdií.

Epidemiologické štúdie na ľuďoch odhalili, že vystavenie nežiaducim udalostiam počas tehotenstva zvyšuje riziko rozvoja SCZ neskôr [208]. Z tohto dôvodu sa v posledných rokoch výrazne zvýšil počet štúdií, ktoré sa pokúšali simulovať správanie podobné SCZ vystavením gravidných hlodavcov rôznym poruchám. Jeden z týchto modelov je založený na podávaní polyinozínovej: polycytidylovej kyseliny (poly I:C) alebo antimitotického činidla metylazoxymetanolacetátu (MAM) v skorých gestačných dňoch (GD) na vyvolanie aktivácie imunitného systému matky. U myší vystavených poly I:C (GD 9 alebo 15) CBD normalizovalo zvýšenú motorickú aktivitu [195] a znížilo zmeny v rozpoznávaní, pracovnej pamäti a úzkosti [188]. Autori zistili normalizáciu CB1r a glutamátdekarboxylázy v PFC a HIPP [189]. Podobne chronické podávanie CBD v ranom veku vývoja modulovalo dlhodobé behaviorálne a neurobiologické dôsledky, vrátane zmien mozgu CB1r, vyvolaných podávaním MAM na GD 17 [191]. Predchádzajúce štúdie naznačili zapojenie receptorov CB1r do antipsychotických účinkov CBD – jedného z prvých opísaných mechanizmov [26,209]. Interakcia medzi CBD a CB1r je však kontroverzná. Na jednej strane sa zdá, že CBD aktivuje CB1r zvýšením hladín anandamidu, pravdepodobne inhibíciou jeho spätného vychytávania a metabolizmu [201,210]. Naopak, niektoré správy naznačujú, že CBD môže pôsobiť ako negatívny alosterický modulátor CB1r [65,66,211,212]. V dôsledku toho sú potrebné ďalšie štúdie na ďalšie preskúmanie úlohy CB1r na antipsychotické účinky CBD. Podobne by sa dal vyhodnotiť vplyv CB2r na antipsychotické účinky CBD, pretože tento kanabinoidný receptor súvisí s SCZ u hlodavcov a ľudí [213,214] a zdá sa, že CBD pôsobí ako inverzný agonista takýchto receptorov [65,67]. .

Muskarínové M1/M4 receptory a cholínacetyltransferáza boli tiež spojené s modulačnými účinkami CBD na zmeny správania vyvolané poly I:C [190]. Štúdia in vitro navyše ukázala, že CBD môže pôsobiť aj na dopamínové D2 receptory, čím inhibuje väzbu dopamínu v homogenizovanom striatálnom tkanive potkanov [79]. Zdá sa, že modulácia dopaminergnej aktivity pomocou CBD je špecifická pre oblasť mozgu, pretože jej podávanie pacientom s psychózou a Parkinsonovou chorobou modulovalo psychotické symptómy bez zhoršenia motorickej aktivity [215]. Selektívna modulácia dopaminergného systému v striate teda umožňuje antipsychotický účinok bez extrapyramídových vedľajších účinkov. Okrem toho predklinické [216] aj klinické [201] štúdie ukázali, že na rozdiel od typických antipsychotík, CBD nezvyšuje plazmatický prolaktín, čo pridáva ďalšie dôkazy na podporu jeho dobrého bezpečnostného profilu.

Existujúce vedecké výsledky preto naznačujú, že CBD môže byť užitočné na moduláciu funkcií súvisiacich s SCZ, s farmakologickým profilom podobným atypickým antipsychotikám [182], ktorý zahŕňa rôzne mechanizmy. Na zvýšenie pochopenia účinnosti a bezpečnosti CBD v SCZ sú však potrebné ďalšie štúdie.

#### 4.3. Výsledky z klinických štúdií

Sľubné výsledky zistené na zvieracích modeloch podporili vývoj klinických skúšok na vyhodnotenie jeho terapeutickú užitočnosť pri liečbe ľudí, ktorí majú alebo sú vystavení vysokému riziku schizofrénie (tabuľka 5). Dve klinické štúdie hodnotili účinky chronického podávania CBD [217,218] u stabilných pacientov liečených antipsychotikami so SCZ. V prvom prípade CBD nevyvolalo zmeny v pozitívnych alebo negatívnych symptómoch, ako bolo hodnotené na MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) a na škále pozitívnych a negatívnych syndrémov (PANSS) v porovnaní s placebom. Okrem toho CBD neprinieslo žiadne zlepšenie kognitívnych porúch, hodnotených pomocou stupnice MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB). Na druhej strane CBD nespôsobuje zmeny pohybu, čo je jednoznačne veľká výhoda v porovnaní so súčasnými antipsychotikami [217]. V skupine liečenej CBD v porovnaní s placebom výrazne prevládala iba sedácia.

V druhej klinickej štúdii, multicentrickej randomizovanej kontrolovanej štúdii, CBD výrazne zlepšilo pozitívne psychotické symptómy (PANSS). Prejavila sa aj tendencia zvyšovať kognitívnu výkonnosť (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) a celkové fungovanie (Global Assessment of Functioning, GAF). Podávanie CBD nemodifikovalo koncentrácie prolaktínu v plazme, hodnotenie Simpsonovej Angusovej stupnice, hmotnosť, obvod pásu, funkciu pečene, zápalové markery ani hladiny HDL cholesterolu – bežné škodlivé účinky súčasných antipsychotík. Prevalencia nežiaducich udalostí bola podobná u pacientov liečených CBD a placebom, hoci v skupine liečenej CBD bol vysoký podiel miernych gastrointestinálnych príhod [218].

Podobne v dvojito zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdii CBD viedlo k významným zlepšeniam na stupnici PANSS, porovnateľným s amisulpridom, ale s menším počtom extrapyramídových symptémov, menším prírastkom hmotnosti a nižším zvýšením prolaktínu. Okrem toho bol CBD dobre tolerovaný a významne neovplyvnil funkcie pečene alebo srdca. Preto bol bezpečnostný profil CBD lepší ako atypický antipsychotický amisulprid. Došlo tiež k zvýšeniu plazmatických koncentrácií anandamidu u schizofrenických pacientov liečených CBD, čo poukazuje na potenciálny mechanizmus účinku, ktorý je základom účinkov CBD [201].

Ďalšie klinické štúdie využívajúce zobrazovanie pomocou funkčnej magnetickej rezonancie (fMRI) ukázali, že jedna dávka CBD zoslabila zníženú aktivitu zistenú v stredotemporálnych, prefrontálnych a striatálnych oblastiach mozgu schizofrenických pacientov pri vykonávaní verbálnych párových úloh učenia. CBD tiež oslabila hipokampálno-striatálnu funkčnú konektivitu u týchto pacientov v porovnaní so zdravými kontrolami [219]. Neurozobrazovanie



štúdie tiež použili techniku fMRI u pacientov bez predchádzajúcej antipsychotiká s klinicky vysokým rizikom psychózy počas verbálneho učenia [220] alebo úlohy oneskorenia peňažných stimulov [221]. V úlohe verbálneho učenia jedna dávka CBD zlepšila aktiváciu v pravom caudate a v parahippokampálnom gyruse a strednom mozgu počas kódovania a vybavovania [220]. Okrem toho CBD zoslabilo hyperaktiváciu ľavého insula/parietálneho opercula a normalizovalo reakčný čas v úlohe oneskorenia peňažných stimulov [221]. CBD však nezlepšilo selektívnu pozornosť u schizofrenických pacientov, hodnotené testom Stroop Color Word Test. Napriek týmto výsledkom autori nezavrhlí možný priaznivý účinok po chronickom podávaní CBD [222].

V súčasnosti tri prebiehajúce klinické štúdie (NCT03883360 [223]; NCT02926859 [224]; NCT04411225 [225]) hodnotia účinnosť CBD oproti placebo alebo olanzapínu pri psychóze a SCZ. Výsledky týchto klinických skúšok by mali byť k dispozícii v najbližších rokoch a poskytnúť dôkazy o potenciálnej užitočnosti CBD pri psychotických poruchách.

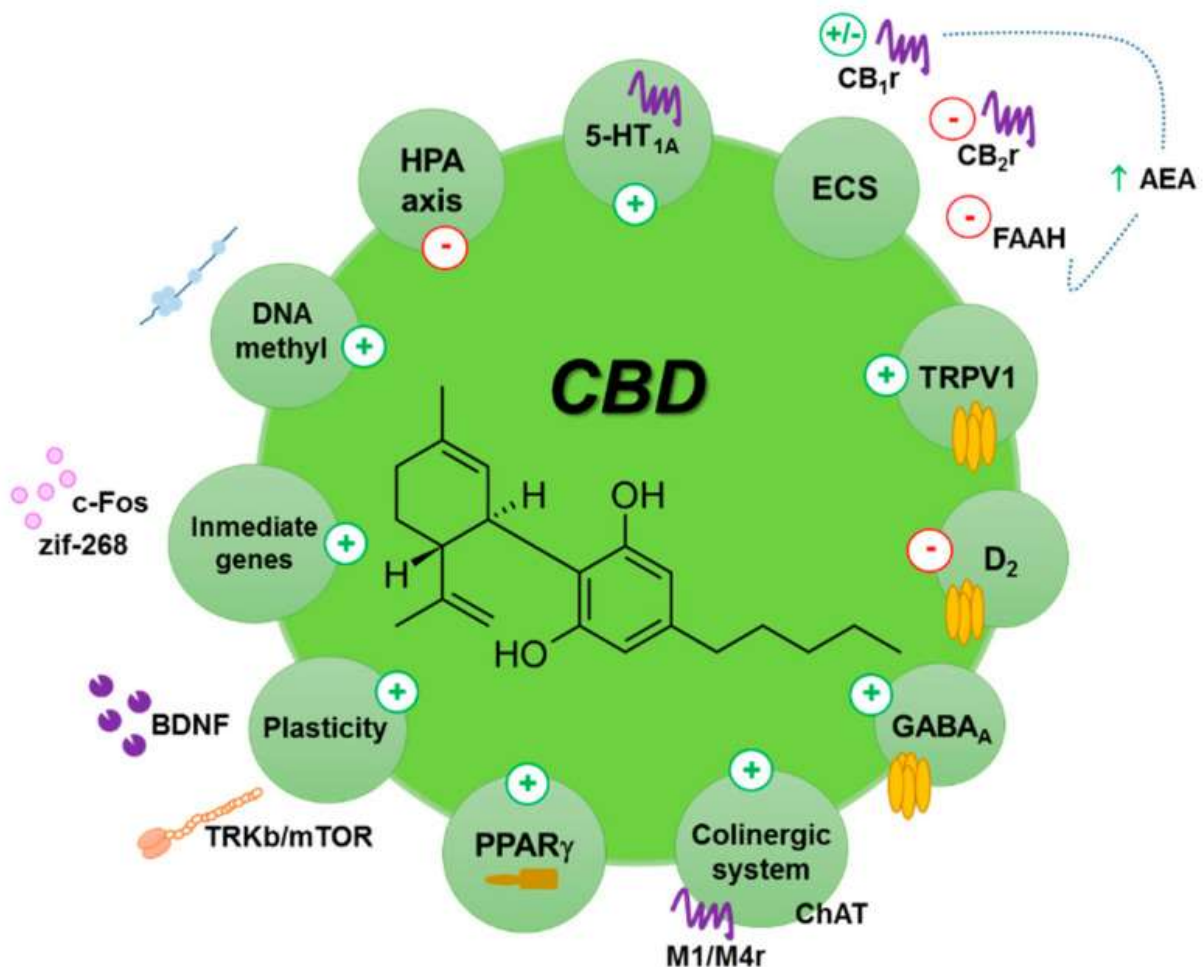
Stručne povedané, hoci klinické štúdie sú heterogénne, zistené výsledky naznačujú potenciál CBD ako monoterapie alebo ako doplnkovej liečby pre SCZ. Na vyhodnotenie účinnosti a objasnenie profilu vedľajších účinkov je však potrebných viac dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických štúdií.

## 5. Zhrnutie a závery

Naše výsledky naznačujú, že CBD môže byť potenciálnou terapiou na liečbu úzkosti, depresie, schizofrénie a súvisiacich psychotických porúch. Celkovo zvieracie modely ukázali, že podávanie CBD minimalizuje úzkosť, depresiu a správanie súvisiace so stresom. Zistili sa aj niektoré negatívne výsledky, ktoré naznačujú, že anxiolytické a antidepresívne vlastnosti CBD závisia od druhu/kmene, veku, pohlavia, dávok, spôsobu podávania a časového priebehu (akútne vs. chronické). Podobne pri schizofrénii a súvisiacich psychotických poruchách rôzne zvieracie modely ukazujú, že CBD je účinné pri modulácii hyperaktivity a zmien PPI, s farmakologickým profilom podobným atypickým antipsychotikám [154] a zapojením rôznych mechanizmov.

Jednou zvláštnosťou CBD je jeho multifaktoriálny molekulárny profil, ktorý pôsobí na viac ako 65 cieľov, vrátane receptora 5-HT<sub>1A</sub>, receptora spojeného s G proteínom 55 (GPR55), kanabinoidných receptorov (CB<sub>1r</sub> a CB<sub>2r</sub>), opioidných receptorov ( $\delta$  a  $\mu$ ), vaniloid 1 s prechodným receptorovým potenciálom (TRPV1) a ďalšie (prehľad pozri [39,64,226]). To bráni identifikácii neurobiologických mechanizmov, ktorými CBD vyvoláva svoje behaviorálne účinky. Získané kumulatívne údaje však naznačujú, že sa zdá, že určité ciele zohrávajú v anxiolytických, antidepresívnych a antipsychotických účinkoch CBD relevantnejšiu úlohu ako iné v závislosti od použitého zvieracieho modelu. Napríklad 5-HT<sub>1A</sub> receptor hrá v niektorých štúdiách významnú úlohu v anxiolytickom pôsobení CBD, ale v iných, pri použití rôznych

experimentálnych podmienok, sa zdá, že CB1r je najužšie zapojeným cieľom. Napriek týmto nezrovnalostiam existuje dostatok správ na záver, že obidva receptory spolu s ďalšími prvkami rozhodujúcimi pre emocionálne reakcie a kognitívne spracovanie, ako je os HPA, anandamid, kanabinoid CB2r, faktory neurogenézy a receptory GABAA, sú priamo alebo nepriamo zapojené, o účinkoch vyvolaných CBD na tieto choroby (obrázok 1). Na úplné objasnenie mechanizmov účinku, ktoré sú základom anxiolytických, antidepresívnych a antipsychotických účinkov CBD, sú potrebné ďalšie štúdie, napríklad hodnotenie úlohy GPR55, pretože sa zdá, že CBD pôsobí ako antagonistu tohto receptora [72,73] a ďalšie dôkazy podporujú jeho zapojenie do úzkosti [227,228].



Schematické znázornenie hlavných predpokladaných mechanizmov opísaných pre anxiolytické, antidepresívne a antipsychotické účinky CBD. AEA: anandamid; 5-HT<sub>1A</sub>: serotonínový receptor 1A; BDNF: mozgom dodaný neurotrofický faktor; CB<sub>1</sub>r: kanabinoidný CB1 receptor; CB<sub>2</sub>r: kanabinoidný CB2 receptor; ChAT: cholínacetyltransferáza; D<sub>2</sub>: dopamínový receptor D2; DNA metyl: DNA metylácia; ECS: endokanabinoidný systém; FAAH: hydroláza amidu mastnej kyseliny; HPA os: hypotalamus hypofýza-os; M1/M4r: muskarínový receptor 1 a 4; PPAR<sub>γ</sub>: receptor gama aktivovaný peroxizómovým proliferátorom; TRKb/mTOR: tropomyozín-receptor-kináza B/cicavčí cieľ rapamycínu; TRPV1: člen 1 podrodiny kationového kanála s prechodným receptorovým potenciálom.

U ľudí väčšina štúdií hodnotila anxiolytické účinky CBD u zdravých dobrovoľníkov alebo u pacientov s úzkosťou sekundárnou k inému klinickému stavu, ako sú poruchy spojené s užívaním drog. Len málo štúdií zahŕňalo pacientov s diagnózou úzkostných porúch. Okrem toho malý počet pacientov zahrnutých do týchto štúdií bráni konečným záverom. Podobný scenár nastáva pri PTSD, kde predbežné (ale malé) klinické štúdie naznačujú, že CBD znižuje závažnosť PTSD. V prípade depresívnych porúch existuje nedostatok štúdií hodnotiacich účinky CBD. Účinnosť CBD pri znižovaní symptómov depresie bola hodnotená iba u pacientov s chronickou bolesťou alebo u užívateľov kanabisu s pozitívnymi výsledkami. V prípade SCZ väčšie množstvo dôkazov naznačuje možnú užitočnosť CBD ako monoterapie alebo doplnkovej liečby. Všetky uskutočnené klinické štúdie naznačujú, že CBD je dobre tolerovaný, bez extrapyramídových vedľajších účinkov, s menším prírastkom hmotnosti a nižším zvýšením prolaktínu ako súčasné antipsychotiká. Tieto výsledky teda naznačujú, že CBD predstavuje zaujímavý profil rizika a prínosu, ktorý si zaslúži ďalšie skúmanie vo veľkých klinických štúdiách, napríklad u pacientov rôzneho veku, aby sa zaistila jeho bezpečnosť u detí a starších ľudí.

Všetky prezentované výsledky ukazujú, že CBD hrá významnú úlohu pri regulácii správania, kognície a lokomócie súvisiaceho s úzkosťou a depresiou. Je však potrebné vyvinúť ďalšie rozsiahlejšie štúdie na zvieratách a ľuďoch, aby sa definitívne charakterizovala užitočnosť, bezpečnosť a účinnosť CBD pre tieto psychiatrické poruchy. Prebiehajúce dvojito zaslepené štúdie, ktorých ukončenie sa očakáva v najbližších rokoch, budú nevyhnutné na určenie, či je CBD skutočne možnosťou na zlepšenie farmakologického manažmentu tohto typu psychiatrických pacientov.

## **Autorské príspevky**

M.S.G.-G. a J. M. vymysleli predstavenú myšlienku. M.S.G.-G. prevzal vedenie pri písaní rukopisu. F.N., A.G., A.A.-O. a F.S. prispel k napísaniu rukopisu po konzultácii s M.S.G.-G. Všetci autori poskytli kritickú spätnú väzbu a pomohli vytvoriť výskum, analýzu a rukopis. Všetci autori si prečítali publikovanú verziu rukopisu a súhlasili s ňou.

## **Referencie**

1. World Health Organization Depression in Europe: Facts and Figures. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-in-europe-facts-and-figures>.
2. Whiteford H., Ferrari A.J., Degenhardt L., Feigin V., Vos T. Chapter 2 Global burden of mental, neurological and substance use disorder: An analysis from the global burden of disease study 2010. In: Patel V., Laxminarayan R., Medina-Mora M.L., Dua T., Chisholm D., editors. Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities. 3rd ed. Volume 4 The International Bank for Reconstruction and Development; Washington, DC, USA: 2016. [Google Scholar]

3. World Health Organization . Mental Health Policies and Programmes in the Workplace. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2005. [Google Scholar]
4. Dome P., Rihmer Z., Gonda X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. *Medicina*. 2019;55:403. doi: 10.3390/medicina55080403. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Arsenault-Lapierre G., Kim C., Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: A meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4:37. doi: 10.1186/1471-244X-4-37. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Cavanagh J.T., Carson A.J., Sharpe M., Lawrie S.M. Psychological autopsy studies of suicide: A systematic review. *Psychol. Med*. 2003;33:395–405. doi: 10.1017/S0033291702006943. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. World Health Organization . The WHO Special Initiative for Mental Health (2019–2023): Universal Health Coverage for Mental Health. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2019. [Google Scholar]
8. Newson J.J., Hunter D., Thiagarajan T.C. The Heterogeneity of Mental Health Assessment. *Front. Psychiatry*. 2020;11:76. doi: 10.3389/fpsy.2020.00076. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Maroney M. An update on current treatment strategies and emerging agents for the management of schizophrenia. *Am. J. Manag. Care*. 2020;26:S55–S61. doi: 10.37765/ajmc.2020.43012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Blumberg M.J., Vaccarino S.R., McInerney S.J. Pro-cognitive Effects of Antidepressants and Other Therapeutic Agents in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *J. Clin. Psychiatry*. 2020;81 doi: 10.4088/JCP.19r13200. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Chen C., Shan W. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2019;281:112595. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112595. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Machado-Vieira R. Tracking the impact of translational research in psychiatry: State of the art and perspectives. *J. Transl. Med*. 2012;10:175. doi: 10.1186/1479-5876-10-175. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Li C.T., Yang K.C., Lin W.C. Glutamatergic Dysfunction and Glutamatergic Compounds for Major Psychiatric Disorders: Evidence From Clinical Neuroimaging Studies. *Front. Psychiatry*. 2018;9:767. doi: 10.3389/fpsy.2018.00767. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Averill L.A., Purohit P., Averill C.L., Boesl M.A., Krystal J.H., Abdallah C.G. Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: Evidence from human studies. *Neurosci. Lett*. 2017;649:147–155. doi: 10.1016/j.neulet.2016.11.064. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

15. Reus G.Z., de Moura A.B., Silva R.H., Resende W.R., Quevedo J. Resilience Dysregulation in Major Depressive Disorder: Focus on Glutamatergic Imbalance and Microglial Activation. *Curr. Neuropharmacol.* 2018;16:297–307. doi: 10.2174/1570159X15666170630164715. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Fogaca M.V., Duman R.S. Cortical GABAergic Dysfunction in Stress and Depression: New Insights for Therapeutic Interventions. *Front. Cell. Neurosci.* 2019;13:87. doi: 10.3389/fncel.2019.00087. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Luscher B., Shen Q., Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol. Psychiatry.* 2011;16:383–406. doi: 10.1038/mp.2010.120. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. de Jonge J.C., Vinkers C.H., Hulshoff Pol H.E., Marsman A. GABAergic Mechanisms in Schizophrenia: Linking Postmortem and In Vivo Studies. *Front. Psychiatry.* 2017;8:118. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00118. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Saito A., Ballinger M.D., Pletnikov M.V., Wong D.F., Kamiya A. Endocannabinoid system: Potential novel targets for treatment of schizophrenia. *Neurobiol. Dis.* 2013;53:10–17. doi: 10.1016/j.nbd.2012.11.020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Navarrete F., Garcia-Gutierrez M.S., Jurado-Barba R., Rubio G., Gasparyan A., Austrich-Olivares A., Manzanares J. Endocannabinoid System Components as Potential Biomarkers in Psychiatry. *Front. Psychiatry.* 2020;11:315. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00315. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Sloan M.E., Grant C.W., Gowin J.L., Ramchandani V.A., Le Foll B. Endocannabinoid signaling in psychiatric disorders: A review of positron emission tomography studies. *Acta Pharmacol. Sin.* 2019;40:342–350. doi: 10.1038/s41401-018-0081-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Lee T.T., Hill M.N., Lee F.S. Developmental regulation of fear learning and anxiety behavior by endocannabinoids. *Genes Brain Behav.* 2016;15:108–124. doi: 10.1111/gbb.12253. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Daly E.J., Singh J.B., Fedgchin M., Cooper K., Lim P., Shelton R.C., Thase M.E., Winokur A., Van Nueten L., Manji H., et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2018;75:139–148. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Fedgchin M., Trivedi M., Daly E.J., Melkote R., Lane R., Lim P., Vitagliano D., Blier P., Fava M., Liebowitz M., et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1) *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol.* 2019;22:616–630. doi: 10.1093/ijnp/pyz039. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

25. Daly E.J., Trivedi M.H., Janik A., Li H., Zhang Y., Li X., Lane R., Lim P., Duca A.R., Hough D., et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Pertwee R.G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br. J. Pharmacol.* 2008;153:199–215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Kinghorn A.D., Falk H., Gibbons S., Kobayashi J. *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis Sativa*. Springer International Publishing; Berlin/Heidelberg, Germany: 2017. [Google Scholar]
28. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964;86:1646–1647. doi: 10.1021/ja01062a046. [CrossRef] [Google Scholar]
29. Adams R., Hunt M., Clark J.H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the Marijuana extract of Minnesota Wild Hemp. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1940;62:196–200. doi: 10.1021/ja01858a058. [CrossRef] [Google Scholar]
30. Mechoulam R., Shvo Y., Hashish I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963;19:2073–2078. doi: 10.1016/0040-4020(63)85022-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation. *Bioorg. Med. Chem.* 2015;23:1377–1385. doi: 10.1016/j.bmc.2015.01.059. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Zlebnik N.E., Cheer J.F. Beyond the CB1 Receptor: Is Cannabidiol the Answer for Disorders of Motivation? *Annu. Rev. Neurosci.* 2016;39:1–17. doi: 10.1146/annurev-neuro-070815-014038. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Fusar-Poli P., Crippa J.A., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Allen P., Martin-Santos R., Seal M., Surguladze S.A., O'Carroll C., Atakan Z., et al. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009;66:95–105. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.519. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Winton-Brown T.T., Allen P., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Fusar-Poli P., Crippa J.A., Seal M.L., Martin-Santos R., Ffytche D., Zuardi A.W., et al. Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: An FMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:1340–1348. doi: 10.1038/npp.2011.17. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Martin-Santos R., Crippa J.A., Batalla A., Bhattacharyya S., Atakan Z., Borgwardt S., Allen P., Seal M., Langohr K., Farre M., et al. Acute effects of a single, oral dose of d9-

tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr. Pharm. Des.* 2012;18:4966–4979. doi: 10.2174/138161212802884780. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Parker L.A., Burton P., Sorge R.E., Yakiwchuk C., Mechoulam R. Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats. *Psychopharmacology.* 2004;175:360–366. doi: 10.1007/s00213-004-1825-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

37. Vann R.E., Gamage T.F., Warner J.A., Marshall E.M., Taylor N.L., Martin B.R., Wiley J.L. Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Drug Alcohol Depend.* 2008;94:191–198. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.11.017. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Viudez-Martinez A., Garcia-Gutierrez M.S., Medrano-Relinque J., Navarron C.M., Navarrete F., Manzanares J. Cannabidiol does not display drug abuse potential in mice behavior. *Acta Pharmacol. Sin.* 2019;40:358–364. doi: 10.1038/s41401-018-0032-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

39. Pisanti S., Malfitano A.M., Ciaglia E., Lamberti A., Ranieri R., Cuomo G., Abate M., Faggiana G., Proto M.C., Fiore D., et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol. Ther.* 2017;175:133–150. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Aviello G., Romano B., Borrelli F., Capasso R., Gallo L., Piscitelli F., Di Marzo V., Izzo A.A. Chemopreventive effect of the non-psychotropic phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer. *J. Mol. Med.* 2012;90:925–934. doi: 10.1007/s00109-011-0856-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. El-Remessy A.B., Al-Shabrawey M., Khalifa Y., Tsai N.T., Caldwell R.B., Liou G.I. Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *Am. J. Pathol.* 2006;168:235–244. doi: 10.2353/ajpath.2006.050500. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

42. Karmaus P.W., Wagner J.G., Harkema J.R., Kaminski N.E., Kaplan B.L. Cannabidiol (CBD) enhances lipopolysaccharide (LPS)-induced pulmonary inflammation in C57BL/6 mice. *J. Immunotoxicol.* 2013;10:321–328. doi: 10.3109/1547691X.2012.741628. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Syed Y.Y., McKeage K., Scott L.J. Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex(R)): A review of its use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. *Drugs.* 2014;74:563–578. doi: 10.1007/s40265-014-0197-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Devinsky O., Patel A.D., Cross J.H., Villanueva V., Wirrell E.C., Privitera M., Greenwood S.M., Roberts C., Checketts D., VanLandingham K.E., et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:1888–1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Martin-Moreno A.M., Reigada D., Ramirez B.G., Mechoulam R., Innamorato N., Cuadrado A., de Ceballos M.L. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: Relevance to Alzheimer's disease. *Mol. Pharm.* 2011;79:964–973. doi: 10.1124/mol.111.071290. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Iuvone T., Esposito G., De Filippis D., Scuderi C., Steardo L. Cannabidiol: A promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS Neurosci. Ther.* 2009;15:65–75. doi: 10.1111/j.1755-5949.2008.00065.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Kozela E., Lev N., Kaushansky N., Eilam R., Rimmerman N., Levy R., Ben-Nun A., Juknat A., Vogel Z. Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *Br. J. Pharmacol.* 2011;163:1507–1519. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01379.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Perez M., Benitez S.U., Cartarozzi L.P., Del Bel E., Guimaraes F.S., Oliveira A.L. Neuroprotection and reduction of glial reaction by cannabidiol treatment after sciatic nerve transection in neonatal rats. *Eur. J. Neurosci.* 2013;38:3424–3434. doi: 10.1111/ejn.12341. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. de Mello Schier A.R., de Oliveira Ribeiro N.P., Coutinho D.S., Machado S., Arias-Carrion O., Crippa J.A., Zuardi A.W., Nardi A.E., Silva A.C. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: A chemical compound of *Cannabis sativa*. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014;13:953–960. doi: 10.2174/1871527313666140612114838. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Blessing E.M., Steenkamp M.M., Manzanares J., Marmar C.R. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 2015;12:825–836. doi: 10.1007/s13311-015-0387-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Iseger T.A., Bossong M.G. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr. Res.* 2015;162:153–161. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Huestis M.A. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabiol. *Handb. Exp. Pharm.* 2005 doi: 10.1007/3-540-26573-2\_23. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Hawksworth G.M.K. *Metabolism and Pharmacokinetics of Cannabinoids*. Pharmaceutical Press; London, UK: 2004. [Google Scholar]
54. Millar S.A., Stone N.L., Yates A.S., O'Sullivan S.E. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front. Pharm.* 2018;9:1365. doi: 10.3389/fphar.2018.01365. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Devinsky O., Cilio M.R., Cross H., Fernandez-Ruiz J., French J., Hill C., Katz R., Di Marzo V., Jutras-Aswad D., Notcutt W.G., et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014;55:791–802. doi: 10.1111/epi.12631. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



56. Reddy D.S. The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy. *Clin. Pharm.* 2017;101:182–184. doi: 10.1002/cpt.441. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Ohlsson A., Lindgren J.E., Andersson S., Agurell S., Gillespie H., Hollister L.E. Single dose kinetics of cannabidiol in man. *Cannabinoids Chem. Pharmacol. Ther. Asp.* 1984;219–225. doi: 10.1016/b978-0-12-044620-9.50020-8. [CrossRef] [Google Scholar]
58. Harvey D.J., Samara E., Mechoulam R. Comparative metabolism of cannabidiol in dog, rat and man. *Pharm. Biochem. Behav.* 1991;40:523–532. doi: 10.1016/0091-3057(91)90358-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Ujvary I., Hanus L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1:90–101. doi: 10.1089/can.2015.0012. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Jiang R., Yamaori S., Takeda S., Yamamoto I., Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci.* 2011;89:165–170. doi: 10.1016/j.lfs.2011.05.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Guy G.W., Robson P.J. A Phase I, Open Label, Four-Way Crossover Study to Compare the Pharmacokinetic Profiles of a Single Dose of 20 mg of a Cannabis Based Medicine Extract (CBME) Administered on 3 Different Areas of the Buccal Mucosa and to Investigate the Pharmacokinetics of CBME per Oral in Healthy Male and Female Volunteers (GWPK0112) *J. Cannabis Ther.* 2004;3:79–120. doi: 10.1300/j175v03n04\_01. [CrossRef] [Google Scholar]
62. Bergamaschi M.M., Queiroz R.H., Zuardi A.W., Crippa J.A. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr. Drug Saf.* 2011;6:237–249. doi: 10.2174/157488611798280924. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Zuardi A.W., Morais S.L., Guimaraes F.S., Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J. Clin. Psychiatry.* 1995;56:485–486. [PubMed] [Google Scholar]
64. Ibeas Bih C., Chen T., Nunn A.V., Bazilot M., Dallas M., Whalley B.J. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 2015;12:699–730. doi: 10.1007/s13311-015-0377-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Thomas A., Baillie G.L., Phillips A.M., Razdan R.K., Ross R.A., Pertwee R.G. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 2007;150:613–623. doi: 10.1038/sj.bjp.0707133. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Mechoulam R., Peters M., Murillo-Rodriguez E., Hanus L.O. Cannabidiol—Recent advances. *Chem. Biodivers.* 2007;4:1678–1692. doi: 10.1002/cbdv.200790147. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Izzo A.A., Borrelli F., Capasso R., Di Marzo V., Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: New therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009;30:515–527. doi: 10.1016/j.tips.2009.07.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

68. McPartland J.M., Duncan M., Di Marzo V., Pertwee R.G. Are cannabidiol and Delta(9) - tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172:737–753. doi: 10.1111/bph.12944. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Laprairie R.B., Bagher A.M., Kelly M.E., Denovan-Wright E.M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172:4790–4805. doi: 10.1111/bph.13250. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Stern C.A.J., da Silva T.R., Raymundi A.M., de Souza C.P., Hiroaki-Sato V.A., Kato L., Guimaraes F.S., Andreatini R., Takahashi R.N., Bertoglio L.J. Cannabidiol disrupts the consolidation of specific and generalized fear memories via dorsal hippocampus CB1 and CB2 receptors. *Neuropharmacology.* 2017;125:220–230. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.07.024. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. De Petrocellis L., Ligresti A., Moriello A.S., Allara M., Bisogno T., Petrosino S., Stott C.G., Di Marzo V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br. J. Pharmacol.* 2011;163:1479–1494. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Whyte L.S., Ryberg E., Sims N.A., Ridge S.A., Mackie K., Greasley P.J., Ross R.A., Rogers M.J. The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106:16511–16516. doi: 10.1073/pnas.0902743106. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Sylantsev S., Jensen T.P., Ross R.A., Rusakov D.A. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110:5193–5198. doi: 10.1073/pnas.1211204110. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Sylantsev S.J.T., Ross R.A., Rusakov D.A. The enigmatic receptor GPR55 potentiates neurotransmitter release at central synapses; Proceedings of the Neuroscience Meeting Planner Washington, DC: Society for Neuroscience Online: Program; Washington, DC, USA. 12–16 November 2011; Program 653.01, Poster B28. [Google Scholar]
75. Poddar M.K., Dewey W.L. Effects of cannabinoids on catecholamine uptake and release in hypothalamic and striatal synaptosomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1980;214:63–67. [PubMed] [Google Scholar]
76. Pandolfo P., Silveirinha V., dos Santos-Rodrigues A., Venance L., Ledent C., Takahashi R.N., Cunha R.A., Kofalvi A. Cannabinoids inhibit the synaptic uptake of adenosine and dopamine in the rat and mouse striatum. *Eur. J. Pharm.* 2011;655:38–45. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.01.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Vaysse P.J., Gardner E.L., Zukin R.S. Modulation of rat brain opioid receptors by cannabinoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987;241:534–539. [PubMed] [Google Scholar]

78. Kathmann M., Flau K., Redmer A., Trankle C., Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2006;372:354–361. doi: 10.1007/s00210-006-0033-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Seeman P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl. Psychiatry.* 2016;6:e920. doi: 10.1038/tp.2016.195. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Rock E.M., Bolognini D., Limebeer C.L., Cascio M.G., Anavi-Goffer S., Fletcher P.J., Mechoulam R., Pertwee R.G., Parker L.A. Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br. J. Pharmacol.* 2012;165:2620–2634. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01621.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Russo E.B., Burnett A., Hall B., Parker K.K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem. Res.* 2005;30:1037–1043. doi: 10.1007/s11064-005-6978-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. World Health Organization . Depression and Other Common Mental Disorders. WHO; Geneva, Switzerland: 2017. [Google Scholar]
83. Heather A., Church A.C., Lucey J.V. *Core Psychiatry*. 3rd ed. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2012. [CrossRef] [Google Scholar]
84. Rantala M.J., Luoto S., Krams I., Karlsson H. Depression subtyping based on evolutionary psychiatry: Proximate mechanisms and ultimate functions. *Brain Behav. Immun.* 2018;69:603–617. doi: 10.1016/j.bbi.2017.10.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Tolentino J.C., Schmidt S.L. DSM-5 Criteria and Depression Severity: Implications for Clinical Practice. *Front. Psychiatry.* 2018;9:450. doi: 10.3389/fpsy.2018.00450. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Aragonés E., Pinol J.L., Labad A. Comorbidity of major depression with other common mental disorders in primary care patients. *Aten Primaria.* 2009;41:545–551. doi: 10.1016/j.aprim.2008.11.011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Cole J., McGuffin P., Farmer A.E. The classification of depression: Are we still confused? *Br. J. Psychiatry.* 2008;192:83–85. doi: 10.1192/bjp.bp.107.039826. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Tiller J.W. Depression and anxiety. *Med. J. Aust.* 2013;199:S28–S31. doi: 10.5694/mja12.10628. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Ogawa Y., Takeshima N., Hayasaka Y., Tajika A., Watanabe N., Streiner D., Furukawa T.A. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;6:CD001026. doi: 10.1002/14651858.CD001026.pub2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

90. Howland R.H. Bupirone: Back to the Future. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 2015;53:21–24. doi: 10.3928/02793695-20151022-01. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. NHS Psychological Therapies Service Generalized Anxiety Disorder in Adults-Treatment. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://www.nhs.uk/conditions/generalised-anxiety-disorder/treatment>.
92. Machmutow K., Meister R., Jansen A., Kriston L., Watzke B., Harter M.C., Liebherz S. Comparative effectiveness of continuation and maintenance treatments for persistent depressive disorder in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;5:CD012855. doi: 10.1002/14651858.CD012855.pub2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Khan A., Faucett J., Lichtenberg P., Kirsch I., Brown W.A. A systematic review of comparative efficacy of treatments and controls for depression. *PLoS ONE.* 2012;7:e41778. doi: 10.1371/journal.pone.0041778. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Barbato A., D'Avanzo B., Parabiaghi A. Couple therapy for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;6:CD004188. doi: 10.1002/14651858.CD004188.pub3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Filho N.G.S., Tufik S. Comparative effects between cannabidiol and diazepam on neophobia, food intake and conflict behavior. *Res. Commun. Psychol. Psychiatry Behav.* 1981;6:251–266. [Google Scholar]
96. Zuardi A.W., Karniol I.G. Effects on variable-interval performance in rats of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, separately and in combination. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1983;16:141–146. [PubMed] [Google Scholar]
97. Guimaraes F.S., Chiaretti T.M., Graeff F.G., Zuardi A.W. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology.* 1990;100:558–559. doi: 10.1007/BF02244012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Onaivi E.S., Green M.R., Martin B.R. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990;253:1002–1009. [PubMed] [Google Scholar]
99. Almeida V., Levin R., Peres F.F., Niigaki S.T., Calzavara M.B., Zuardi A.W., Hallak J.E., Crippa J.A., Abilio V.C. Cannabidiol exhibits anxiolytic but not antipsychotic property evaluated in the social interaction test. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013;41:30–35. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.024. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Resstel L.B., Tavares R.F., Lisboa S.F., Joca S.R., Correa F.M., Guimaraes F.S. 5-HT<sub>1A</sub> receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br. J. Pharmacol.* 2009;156:181–188. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00046.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Viudez-Martinez A., Garcia-Gutierrez M.S., Manzanares J. Cannabidiol regulates the expression of hypothalamus-pituitary-adrenal axis-related genes in response to acute

restraint stress. *J. Psychopharmacol.* 2018;32:1379–1384. doi: 10.1177/0269881118805495. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

102. Moreira F.A., Aguiar D.C., Guimaraes F.S. Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006;30:1466–1471. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

103. Nardo M., Casarotto P.C., Gomes F.V., Guimaraes F.S. Cannabidiol reverses the mCPP-induced increase in marble-burying behavior. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2014;28:544–550. doi: 10.1111/fcp.12051. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

104. Casarotto P.C., Gomes F.V., Resstel L.B., Guimaraes F.S. Cannabidiol inhibitory effect on marble-burying behaviour: Involvement of CB1 receptors. *Behav. Pharm.* 2010;21:353–358. doi: 10.1097/FBP.0b013e32833b33c5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

105. Todd S.M., Arnold J.C. Neural correlates of interactions between cannabidiol and Delta(9)-tetrahydrocannabinol in mice: Implications for medical cannabis. *Br. J. Pharmacol.* 2016;173:53–65. doi: 10.1111/bph.13333. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

106. Todd S.M., Zhou C., Clarke D.J., Chohan T.W., Bahceci D., Arnold J.C. Interactions between cannabidiol and Delta(9)-THC following acute and repeated dosing: Rebound hyperactivity, sensorimotor gating and epigenetic and neuroadaptive changes in the mesolimbic pathway. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017;27:132–145. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.12.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

107. Sales A.J., Fogaca M.V., Sartim A.G., Pereira V.S., Wegener G., Guimaraes F.S., Joca S.R.L. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Mol. Neurobiol.* 2019;56:1070–1081. doi: 10.1007/s12035-018-1143-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

108. Gall Z., Farkas S., Albert A., Ferencz E., Vancea S., Urkon M., Kolcsar M. Effects of Chronic Cannabidiol Treatment in the Rat Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression. *Biomolecules.* 2020;10:801. doi: 10.3390/biom10050801. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

109. Stern C.A., Gazarini L., Takahashi R.N., Guimaraes F.S., Bertoglio L.J. On disruption of fear memory by reconsolidation blockade: Evidence from cannabidiol treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37:2132–2142. doi: 10.1038/npp.2012.63. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

110. Shbiro L., Hen-Shoval D., Hazut N., Rapps K., Dar S., Zalsman G., Mechoulam R., Weller A., Shoval G. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. *Physiol. Behav.* 2019;201:59–63. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.12.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Reus G.Z., Stringari R.B., Ribeiro K.F., Luft T., Abelaira H.M., Fries G.R., Aguiar B.W., Kapczinski F., Hallak J.E., Zuardi A.W., et al. Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived

- neurotrophic factor levels in the rat amygdala. *Acta Neuropsychiatr.* 2011;23:241–248. doi: 10.1111/j.1601-5215.2011.00579.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Campos A.C., Guimaraes F.S. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology.* 2008;199:223–230. doi: 10.1007/s00213-008-1168-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. de Paula Soares V., Campos A.C., Bortoli V.C., Zangrossi H., Jr., Guimaraes F.S., Zuardi A.W. Intra-dorsal periaqueductal gray administration of cannabidiol blocks panic-like response by activating 5-HT1A receptors. *Behav. Brain Res.* 2010;213:225–229. doi: 10.1016/j.bbr.2010.05.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Gomes F.V., Alves F.H., Guimaraes F.S., Correa F.M., Resstel L.B., Crestani C.C. Cannabidiol administration into the bed nucleus of the stria terminalis alters cardiovascular responses induced by acute restraint stress through 5-HT(1)A receptor. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013;23:1096–1104. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.09.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Granjeiro E.M., Gomes F.V., Guimaraes F.S., Correa F.M., Resstel L.B. Effects of intracisternal administration of cannabidiol on the cardiovascular and behavioral responses to acute restraint stress. *Pharm. Biochem. Behav.* 2011;99:743–748. doi: 10.1016/j.pbb.2011.06.027. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. Fogaca M.V., Campos A.C., Coelho L.D., Duman R.S., Guimaraes F.S. The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: Role of neurogenesis and dendritic remodeling. *Neuropharmacology.* 2018;135:22–33. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.03.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Bitencourt R.M., Pamplona F.A., Takahashi R.N. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008;18:849–859. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.07.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Lemos J.I., Resstel L.B., Guimaraes F.S. Involvement of the prelimbic prefrontal cortex on cannabidiol-induced attenuation of contextual conditioned fear in rats. *Behav. Brain Res.* 2010;207:105–111. doi: 10.1016/j.bbr.2009.09.045. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Do Monte F.H., Souza R.R., Bitencourt R.M., Kroon J.A., Takahashi R.N. Infusion of cannabidiol into infralimbic cortex facilitates fear extinction via CB1 receptors. *Behav. Brain Res.* 2013;250:23–27. doi: 10.1016/j.bbr.2013.04.045. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Raymundi A.M., da Silva T.R., Zamprônio A.R., Guimaraes F.S., Bertoglio L.J., Stern C.A.J. A time-dependent contribution of hippocampal CB1, CB2 and PPARgamma receptors to cannabidiol-induced disruption of fear memory consolidation. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177:945–957. doi: 10.1111/bph.14895. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

121. Sartim A.G., Guimaraes F.S., Joca S.R. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex-Possible involvement of 5-HT<sub>1A</sub> and CB<sub>1</sub> receptors. *Behav. Brain Res.* 2016;303:218–227. doi: 10.1016/j.bbr.2016.01.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Bis-Humbert C., Garcia-Cabrerizo R., Garcia-Fuster M.J. Decreased sensitivity in adolescent versus adult rats to the antidepressant-like effects of cannabidiol. *Psychopharmacology.* 2020;237:1621–1631. doi: 10.1007/s00213-020-05481-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. ElBatsh M.M., Assareh N., Marsden C.A., Kendall D.A. Anxiogenic-like effects of chronic cannabidiol administration in rats. *Psychopharmacology.* 2012;221:239–247. doi: 10.1007/s00213-011-2566-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Shoval G., Shbiro L., Hershkovitz L., Hazut N., Zalsman G., Mechoulam R., Weller A. Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. *Neuropsychobiology.* 2016;73:123–129. doi: 10.1159/000443890. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. de Moraes H., Chaves Y.C., Waltrick A.P.F., Jesus C.H.A., Genaro K., Crippa J.A., da Cunha J.M., Zanoveli J.M. Sub-chronic treatment with cannabidiol but not with URB597 induced a mild antidepressant-like effect in diabetic rats. *Neurosci. Lett.* 2018;682:62–68. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Long L.E., Chesworth R., Huang X.F., McGregor I.S., Arnold J.C., Karl T. A behavioural comparison of acute and chronic Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6J Arc mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol.* 2010;13:861–876. doi: 10.1017/S1461145709990605. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Assareh N., Gururajan A., Zhou C., Luo J.L., Kevin R.C., Arnold J.C. Cannabidiol disrupts conditioned fear expression and cannabidiolic acid reduces trauma-induced anxiety-related behaviour in mice. *Behav. Pharm.* 2020;31:591–596. doi: 10.1097/FBP.0000000000000565. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
128. Kasten C.R., Zhang Y., Boehm S.L., Jr. Acute Cannabinoids Produce Robust Anxiety-Like and Locomotor Effects in Mice, but Long-Term Consequences Are Age- and Sex-Dependent. *Front. Behav. Neurosci.* 2019;13:32. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00032. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Gasparyan A.N.F., Manzanares J. Effects of cannabidiol plus sertraline on behavioural and gene expression alterations in a long-lasting animal model of post-traumatic stress disorder. *Authorea.* 2020 doi: 10.22541/au.158584231.13745819. [CrossRef] [Google Scholar]
130. Schleicher E.M., Ott F.W., Muller M., Silcher B., Sichler M.E., Low M.J., Wagner J.M., Bouter Y. Prolonged Cannabidiol Treatment Lacks on Detrimental Effects on Memory, Motor Performance and Anxiety in C57BL/6J Mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2019;13:94. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00094. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. Wolf S.A., Bick-Sander A., Fabel K., Leal-Galicia P., Tauber S., Ramirez-Rodriguez G., Muller A., Melnik A., Waltinger T.P., Ullrich O., et al. Cannabinoid receptor CB<sub>1</sub> mediates baseline and

activity-induced survival of new neurons in adult hippocampal neurogenesis. *Cell Commun. Signal.* 2010;8:12. doi: 10.1186/1478-811X-8-12. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

132. Linge R., Jimenez-Sanchez L., Campa L., Pilar-Cuellar F., Vidal R., Pazos A., Adell A., Diaz A. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: Role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Neuropharmacology.* 2016;103:16–26. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

133. Schiavon A.P., Bonato J.M., Milani H., Guimaraes F.S., Weffort de Oliveira R.M. Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2016;64:27–34. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

134. Xu C., Chang T., Du Y., Yu C., Tan X., Li X. Pharmacokinetics of oral and intravenous cannabidiol and its antidepressant-like effects in chronic mild stress mouse model. *Env. Toxicol. Pharm.* 2019;70:103202. doi: 10.1016/j.etap.2019.103202. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

135. Sales A.J., Guimaraes F.S., Joca S.R.L. CBD modulates DNA methylation in the prefrontal cortex and hippocampus of mice exposed to forced swim. *Behav. Brain Res.* 2020;388:112627. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112627. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

136. Sales A.J., Crestani C.C., Guimaraes F.S., Joca S.R.L. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2018;86:255–261. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.06.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

137. Zanelati T.V., Biojone C., Moreira F.A., Guimaraes F.S., Joca S.R. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: Possible involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2010;159:122–128. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00521.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

138. El-Alfy A.T., Ivey K., Robinson K., Ahmed S., Radwan M., Slade D., Khan I., ElSohly M., Ross S. Antidepressant-like effect of delta9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharm. Biochem. Behav.* 2010;95:434–442. doi: 10.1016/j.pbb.2010.03.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

139. Fogaca M.V., Reis F.M., Campos A.C., Guimaraes F.S. Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: Involvement of 5HT<sub>1A</sub> receptors and previous stressful experience. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014;24:410–419. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.10.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

140. Resstel L.B., Joca S.R., Moreira F.A., Correa F.M., Guimaraes F.S. Effects of cannabidiol and diazepam on behavioral and cardiovascular responses induced by contextual conditioned



fear in rats. *Behav. Brain Res.* 2006;172:294–298. doi: 10.1016/j.bbr.2006.05.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

141. Rossignoli M.T., Lopes-Aguiar C., Ruggiero R.N., Do Val da Silva R.A., Bueno-Junior L.S., Kandravicius L., Peixoto-Santos J.E., Crippa J.A., Cecilio Hallak J.E., Zuardi A.W., et al. Selective post-training time window for memory consolidation interference of cannabidiol into the prefrontal cortex: Reduced dopaminergic modulation and immediate gene expression in limbic circuits. *Neuroscience.* 2017;350:85–93. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.03.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

142. Norris C., Loureiro M., Kramar C., Zunder J., Renard J., Rushlow W., Laviolette S.R. Cannabidiol Modulates Fear Memory Formation Through Interactions with Serotonergic Transmission in the Mesolimbic System. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:2839–2850. doi: 10.1038/npp.2016.93. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

143. Marinho A.L., Vila-Verde C., Fogaca M.V., Guimaraes F.S. Effects of intra-infralimbic prefrontal cortex injections of cannabidiol in the modulation of emotional behaviors in rats: Contribution of 5HT(1)A receptors and stressful experiences. *Behav. Brain Res.* 2015;286:49–56. doi: 10.1016/j.bbr.2015.02.023. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

144. Shallcross J., Hamor P., Bechard A.R., Romano M., Knackstedt L., Schwendt M. The Divergent Effects of CDPPB and Cannabidiol on Fear Extinction and Anxiety in a Predator Scent Stress Model of PTSD in Rats. *Front. Behav. Neurosci.* 2019;13:91. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00091. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

145. Campos A.C., Ferreira F.R., Guimaraes F.S. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: Possible involvement of 5HT1A receptors. *J. Psychiatr. Res.* 2012;46:1501–1510. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

146. Twardowschy A., Castiblanco-Urbina M.A., Uribe-Marino A., Biagioni A.F., Salgado-Rohner C.J., Crippa J.A., Coimbra N.C. The role of 5-HT1A receptors in the anti-aversive effects of cannabidiol on panic attack-like behaviors evoked in the presence of the wild snake *Epicrates cenchria crassus* (Reptilia, Boidae). *J. Psychopharmacol.* 2013;27:1149–1159. doi: 10.1177/0269881113493363. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

147. Willner P., Muscat R., Papp M. Chronic mild stress-induced anhedonia: A realistic animal model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1992;16:525–534. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80194-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

148. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: A 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology.* 1997;134:319–329. doi: 10.1007/s002130050456. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

149. Campos A.C., Ortega Z., Palazuelos J., Fogaca M.V., Aguiar D.C., Diaz-Alonso J., Ortega-Gutierrez S., Vazquez-Villa H., Moreira F.A., Guzman M., et al. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: Involvement of the endocannabinoid system. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int.*

Neuropsychopharmacol. 2013;16:1407–1419. doi: 10.1017/S1461145712001502. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

150. Karniol I.G., Shirakawa I., Kasinski N., Pfeferman A., Carlini E.A. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur. J. Pharm.* 1974;28:172–177. doi: 10.1016/0014-2999(74)90129-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

151. Zuardi A.W., Shirakawa I., Finkelfarb E., Karniol I.G. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology.* 1982;76:245–250. doi: 10.1007/BF00432554. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

152. Zuardi A.W., Cosme R.A., Graeff F.G., Guimaraes F.S. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J. Psychopharmacol.* 1993;7:82–88. doi: 10.1177/026988119300700112. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

153. Crippa J.A., Zuardi A.W., Garrido G.E., Wichert-Ana L., Guarnieri R., Ferrari L., Azevedo-Marques P.M., Hallak J.E., McGuire P.K., Filho Busatto G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:417–426. doi: 10.1038/sj.npp.1300340. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

154. Bhattacharyya S., Fusar-Poli P., Borgwardt S., Martin-Santos R., Nosarti C., O’Carroll C., Allen P., Seal M.L., Fletcher P.C., Crippa J.A., et al. Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: A neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009;66:442–451. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.17. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

155. Crippa J.A., Derenusson G.N., Ferrari T.B., Wichert-Ana L., Duran F.L., Martin-Santos R., Simoes M.V., Bhattacharyya S., Fusar-Poli P., Atakan Z., et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: A preliminary report. *J. Psychopharmacol.* 2011;25:121–130. doi: 10.1177/0269881110379283. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

156. Bergamaschi M.M., Queiroz R.H., Chagas M.H., de Oliveira D.C., De Martinis B.S., Kapczinski F., Quevedo J., Roesler R., Schroder N., Nardi A.E., et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:1219–1226. doi: 10.1038/npp.2011.6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

157. Shannon S., Lewis N., Lee H., Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm. J.* 2019;23:18–041. doi: 10.7812/TPP/18-041. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

158. Hundal H., Lister R., Evans N., Antley A., Englund A., Murray R.M., Freeman D., Morrison P.D. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. *J. Psychopharmacol.* 2018;32:276–282. doi: 10.1177/0269881117737400. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

159. Allsop D.J., Copeland J., Lintzeris N., Dunlop A.J., Montebello M., Sadler C., Rivas G.R., Holland R.M., Muhleisen P., Norberg M.M., et al. Nabiximols as an agonist replacement

therapy during cannabis withdrawal: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:281–291. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3947. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

160. Hindocha C., Freeman T.P., Schafer G., Gardener C., Das R.K., Morgan C.J., Curran H.V. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015;25:325–334. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.014. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

161. Hurd Y.L., Spriggs S., Alishayev J., Winkel G., Gurgov K., Kudrich C., Oprescu A.M., Salsitz E. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry*. 2019;176:911–922. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18101191. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

162. Fusar-Poli P., Allen P., Bhattacharyya S., Crippa J.A., Mechelli A., Borgwardt S., Martin-Santos R., Seal M.L., O’Carroll C., Atakan Z., et al. Modulation of effective connectivity during emotional processing by Delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol.* 2010;13:421–432. doi: 10.1017/S1461145709990617. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

163. Elms L., Shannon S., Hughes S., Lewis N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J. Altern. Complement Med.* 2019;25:392–397. doi: 10.1089/acm.2018.0437. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

164. Beale C., Broyd S.J., Chye Y., Suo C., Schira M., Galettis P., Martin J.H., Yucel M., Solowij N. Prolonged Cannabidiol Treatment Effects on Hippocampal Subfield Volumes in Current Cannabis Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3:94–107. doi: 10.1089/can.2017.0047. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

165. Solowij N., Broyd S.J., Beale C., Prick J.A., Greenwood L.M., van Hell H., Suo C., Galettis P., Pai N., Fu S., et al. Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3:21–34. doi: 10.1089/can.2017.0043. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

166. Crippa J.A., Hallak J.E., Machado-de-Sousa J.P., Queiroz R.H., Bergamaschi M., Chagas M.H., Zuardi A.W. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: A case report. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2013;38:162–164. doi: 10.1111/jcpt.12018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

167. Gruber S. NCT02548559. Sublingual Cannabidiol for Anxiety. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548559>.

168. Gruber S., Mclean Hospital NTC04286594. A Clinical Trial of a Hemp-Derived Cannabidiol Product for Anxiety. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04286594>.

169. McMaster University NCT03549819. Cannabidiol for the Treatment of Anxiety Disorders: An 8-Week Pilot Study. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03549819>.
170. CB2 Insights NCT04267679. Cannabidiol for Anxiety. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04267679>.
171. University of Texas at Austin NCT04197102. Use of CBD Oil in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04197102>.
172. National Institutes of Health (NIH) NCT03248167. Cannabidiol as a Treatment for AUD Comorbid with PTSD. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03248167>.
173. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies NCT02759185. Study of Four Different Potencies of Smoked Marijuana in 76 Veterans with PTSD. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759185>.
174. Portenoy R.K., Ganae-Motan E.D., Allende S., Yanagihara R., Shaiova L., Weinstein S., McQuade R., Wright S., Fallon M.T. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: A randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2012;13:438–449. doi: 10.1016/j.jpain.2012.01.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
175. Corroon J., Phillips J.A. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3:152–161. doi: 10.1089/can.2018.0006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
176. Federal University of Rio Grande do Sul. University of Sao Paulo NCT03310593. Cannabidiol as an Adjunctive Treatment for Bipolar Depression. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03310593>.
177. APA . Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association (APA); Washington, DC, USA: 2013. [Google Scholar]
178. Andreasen N.C. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet.* 1995;346:477–481. doi: 10.1016/S0140-6736(95)91325-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
179. Laursen T.M., Nordentoft M., Mortensen P.B. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2014;10:425–448. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
180. Kahn R.S., Winter van Rossum I., Leucht S., McGuire P., Lewis S.W., Leboyer M., Arango C., Dazzan P., Drake R., Heres S., et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): A three-phase switching study. *Lancet Psychiatry.* 2018;5:797–807. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30252-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

181. Maric N.P., Jovicic M.J., Mihaljevic M., Miljevic C. Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Dev. Res.* 2016;77:357–367. doi: 10.1002/ddr.21337. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
182. Zuardi A.W., Crippa J.A., Hallak J.E., Moreira F.A., Guimaraes F.S. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006;39:421–429. doi: 10.1590/S0100-879X2006000400001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
183. Jones C.A., Watson D.J., Fone K.C. Animal models of schizophrenia. *Br. J. Pharmacol.* 2011;164:1162–1194. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01386.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
184. Deiana S., Watanabe A., Yamasaki Y., Amada N., Kikuchi T., Stott C., Riedel G. MK-801-induced deficits in social recognition in rats: Reversal by aripiprazole, but not olanzapine, risperidone, or cannabidiol. *Behav. Pharm.* 2015;26:748–765. doi: 10.1097/FBP.000000000000178. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
185. Renard J., Loureiro M., Rosen L.G., Zunder J., de Oliveira C., Schmid S., Rushlow W.J., Laviolette S.R. Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway. *J. Neurosci.* 2016;36:5160–5169. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3387-15.2016. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
186. Gururajan A., Taylor D.A., Malone D.T. Effect of cannabidiol in a MK-801-rodent model of aspects of schizophrenia. *Behav. Brain Res.* 2011;222:299–308. doi: 10.1016/j.bbr.2011.03.053. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
187. Gururajan A., Taylor D.A., Malone D.T. Cannabidiol and clozapine reverse MK-801-induced deficits in social interaction and hyperactivity in Sprague-Dawley rats. *J. Psychopharmacol.* 2012;26:1317–1332. doi: 10.1177/0269881112441865. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
188. Osborne A.L., Solowij N., Babic I., Huang X.F., Weston-Green K. Improved Social Interaction, Recognition and Working Memory with Cannabidiol Treatment in a Prenatal Infection (poly I:C) Rat Model. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42:1447–1457. doi: 10.1038/npp.2017.40. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
189. Osborne A.L., Solowij N., Babic I., Lum J.S., Newell K.A., Huang X.F., Weston-Green K. Effect of cannabidiol on endocannabinoid, glutamatergic and GABAergic signalling markers in male offspring of a maternal immune activation (poly I:C) model relevant to schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019;95:109666. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109666. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
190. Jimenez Naranjo C., Osborne A.L., Weston-Green K. Effect of cannabidiol on muscarinic neurotransmission in the pre-frontal cortex and hippocampus of the poly I:C rat model of schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019;94:109640. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109640. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

191. Stark T., Ruda-Kucerova J., Iannotti F.A., D'Addario C., Di Marco R., Pekarik V., Drazanova E., Piscitelli F., Bari M., Babinska Z., et al. Peripubertal cannabidiol treatment rescues behavioral and neurochemical abnormalities in the MAM model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2019;146:212–221. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.035. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
192. Gomes F.V., Issy A.C., Ferreira F.R., Viveros M.P., Del Bel E.A., Guimaraes F.S. Cannabidiol Attenuates Sensorimotor Gating Disruption and Molecular Changes Induced by Chronic Antagonism of NMDA receptors in Mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol.* 2014;18 doi: 10.1093/ijnp/pyu041. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
193. Gomes F.V., Llorente R., Del Bel E.A., Viveros M.P., Lopez-Gallardo M., Guimaraes F.S. Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. *Schizophr. Res.* 2015;164:155–163. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
194. Rodrigues da Silva N., Gomes F.V., Sonogo A.B., Silva N.R.D., Guimaraes F.S. Cannabidiol attenuates behavioral changes in a rodent model of schizophrenia through 5-HT<sub>1A</sub>, but not CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. *Pharm. Res.* 2020;156:104749. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104749. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
195. Peres F.F., Diana M.C., Suiama M.A., Justi V., Almeida V., Bressan R.A., Zuardi A.W., Hallak J.E., Crippa J.A., Abilio V.C. Peripubertal treatment with cannabidiol prevents the emergence of psychosis in an animal model of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2016;172:220–221. doi: 10.1016/j.schres.2016.02.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
196. Moreira F.A., Guimaraes F.S. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *Eur. J. Pharm.* 2005;512:199–205. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.02.040. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
197. Pedrazzi J.F., Issy A.C., Gomes F.V., Guimaraes F.S., Del-Bel E.A. Cannabidiol effects in the prepulse inhibition disruption induced by amphetamine. *Psychopharmacology*. 2015;232:3057–3065. doi: 10.1007/s00213-015-3945-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
198. Long L.E., Malone D.T., Taylor D.A. Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of prepulse inhibition in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:795–803. doi: 10.1038/sj.npp.1300838. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
199. Long L.E., Chesworth R., Huang X.F., Wong A., Spiro A., McGregor I.S., Arnold J.C., Karl T. Distinct neurobehavioural effects of cannabidiol in transmembrane domain neuregulin 1 mutant mice. *PLoS ONE*. 2012;7:e34129. doi: 10.1371/journal.pone.0034129. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
200. Ligresti A., Moriello A.S., Starowicz K., Matias I., Pisanti S., De Petrocellis L., Laezza C., Portella G., Bifulco M., Di Marzo V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on

the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006;318:1375–1387. doi: 10.1124/jpet.106.105247. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

201. Leweke F.M., Piomelli D., Pahlisch F., Muhl D., Gerth C.W., Hoyer C., Klosterkotter J., Hellmich M., Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry.* 2012;2:e94. doi: 10.1038/tp.2012.15. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

202. Saletti P.G., Tomaz C. Cannabidiol effects on prepulse inhibition in nonhuman primates. *Rev. Neurosci.* 2018;30:95–105. doi: 10.1515/revneuro-2017-0101. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

203. De Petrocellis L., Vellani V., Schiano-Moriello A., Marini P., Magherini P.C., Orlando P., Di Marzo V. Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008;325:1007–1015. doi: 10.1124/jpet.107.134809. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

204. Corfas G., Roy K., Buxbaum J.D. Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nat. Neurosci.* 2004;7:575–580. doi: 10.1038/nn1258. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

205. Kano M., Ohno-Shosaku T., Hashimotodani Y., Uchigashima M., Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 2009;89:309–380. doi: 10.1152/physrev.00019.2008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

206. Bakas T., van Nieuwenhuijzen P.S., Devenish S.O., McGregor I.S., Arnold J.C., Chebib M. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABA<sub>A</sub> receptors. *Pharm. Res.* 2017;119:358–370. doi: 10.1016/j.phrs.2017.02.022. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

207. Pretzsch C.M., Freyberg J., Voinescu B., Lythgoe D., Horder J., Mendez M.A., Wichers R., Ajram L., Ivin G., Heasman M., et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44:1398–1405. doi: 10.1038/s41386-019-0333-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

208. Lewis D.A., Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu. Rev. Neurosci.* 2002;25:409–432. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142754. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

209. Bhattacharyya S., Morrison P.D., Fusar-Poli P., Martin-Santos R., Borgwardt S., Winton-Brown T., Nosarti C., CM O.C., Seal M., Allen P., et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:764–774. doi: 10.1038/npp.2009.184. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

210. Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that

binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258:1946–1949. doi: 10.1126/science.1470919. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

211. Petitet F., Jeantaud B., Reibaud M., Imperato A., Dubroeuq M.C. Complex pharmacology of natural cannabinoids: Evidence for partial agonist activity of delta9-tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors. *Life Sci*. 1998;63:PL1–PL6. doi: 10.1016/S0024-3205(98)00238-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

212. Boggs D.L., Nguyen J.D., Morgenson D., Taffe M.A., Ranganathan M. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Delta(9)-Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:142–154. doi: 10.1038/npp.2017.209. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

213. Bioque M., Garcia-Bueno B., Macdowell K.S., Meseguer A., Saiz P.A., Parellada M., Gonzalez-Pinto A., Rodriguez-Jimenez R., Lobo A., Leza J.C., et al. Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2568–2577. doi: 10.1038/npp.2013.165. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

214. De Marchi N., De Petrocellis L., Orlando P., Daniele F., Fezza F., Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis*. 2003;2:5. doi: 10.1186/1476-511X-2-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

215. Zuardi A.W., Crippa J.A., Hallak J.E., Pinto J.P., Chagas M.H., Rodrigues G.G., Dursun S.M., Tumas V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J. Psychopharmacol*. 2009;23:979–983. doi: 10.1177/0269881108096519. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

216. Zuardi A.W., Rodrigues J.A., Cunha J.M. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology*. 1991;104:260–264. doi: 10.1007/BF02244189. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

217. Boggs D.L., Surti T., Gupta A., Gupta S., Niciu M., Pittman B., Schnakenberg Martin A.M., Thurnauer H., Davies A., D'Souza D.C., et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology*. 2018;235:1923–1932. doi: 10.1007/s00213-018-4885-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

218. McGuire P., Robson P., Cubala W.J., Vasile D., Morrison P.D., Barron R., Taylor A., Wright S. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry*. 2018;175:225–231. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030325. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

219. O'Neill A., Wilson R., Blest-Hopley G., Annibale L., Colizzi M., Brammer M., Giampietro V., Bhattacharyya S. Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in



psychosis. *Psychol. Med.* 2020;1–11. doi: 10.1017/S0033291719003519. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

220. Bhattacharyya S., Wilson R., Appiah-Kusi E., O’Neill A., Brammer M., Perez J., Murray R., Allen P., Bossong M.G., McGuire P. Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2018;75:1107–1117. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2309. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

221. Wilson R., Bossong M.G., Appiah-Kusi E., Petros N., Brammer M., Perez J., Allen P., McGuire P., Bhattacharyya S. Cannabidiol attenuates insular dysfunction during motivational salience processing in subjects at clinical high risk for psychosis. *Transl. Psychiatry.* 2019;9:203. doi: 10.1038/s41398-019-0534-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

222. Hallak J.E., Machado-de-Sousa J.P., Crippa J.A., Sanches R.F., Trzesniak C., Chaves C., Bernardo S.A., Regalo S.C., Zuardi A.W. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD) *Braz. J. Psychiatry.* 2010;32:56–61. doi: 10.1590/S1516-44462010000100011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

223. Sheppard Pratt Health System. University of California, Los Angeles NCT03883360. Effects of Cannabidiol on Psychiatric Symptoms, Cognition, and Cannabis Consumption in Cannabis Users with Recent-Onset Psychosis. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03883360>.

224. Central Institute of Mental Health, Mannheim NCT02926859. Enhancing Recovery in Early Schizophrenia. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926859>.

225. Cadenhead K., University of California, San Diego. NCT04411225. Center for Medicinal Cannabis Research Effects of cannabidiol (CBD) versus Placebo as an Adjunct to Treatment in Early Psychosis. [(accessed on 19 November 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04411225>.

226. Elsaid S., Kloiber S., Le Foll B. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2019;167:25–75. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

227. Shi Q.X., Yang L.K., Shi W.L., Wang L., Zhou S.M., Guan S.Y., Zhao M.G., Yang Q. The novel cannabinoid receptor GPR55 mediates anxiolytic-like effects in the medial orbital cortex of mice with acute stress. *Mol. Brain.* 2017;10:38. doi: 10.1186/s13041-017-0318-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

228. Rahimi A., Moghaddam A.H., Roohbakhsh A. Central administration of GPR55 receptor agonist and antagonist modulates anxiety-related behaviors in rats. *Fundam. Clin. Pharm.* 2015;29:185–190. doi: 10.1111/fcp.12099. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]