

טיפולים תרופתיים להקלת תסמיני הגמילה מקנביס

דר' יעקב וקסמן



Yaakov Waksman, Ph.D.
Scientific Advisor

+972-52-4114916
waksmanya@gmail.com

תוכן העניינים

1. מבוא ורקע מדעי
2. מערכת הגלוטמט (GLUTAMATE) והגאבא (GABA)
3. עיכוב האנזימים שמבצעים מטבוליזם של גאבא
4. עיכוב החלבון הנשא שמחזיר גאבא לנאורונים מהרווח הסינפטי
5. מערכת האצטילכולין - טיפול בעזרת מוסקימול מפטריית אמניטה מוסקאריה
6. המערכת הדופאמינרגית
7. המערכת האדרנרגית
8. המערכת הסרוטונינרגית
9. המערכת האופיואידית
10. מערכת הגליצין
11. מערכת האדנוזין
12. טיפול בעזרת אצטיל ציסטאין [NAC]
13. המערכת האנדוקנבינואידית
14. טיפול בעזרת קנבידיאול (CBD)
15. טיפול בעזרת צמחי מרפא
16. טיפול בעזרת מרחיבי-תודעה – איוואסקה (DMT)
17. טיפול בעזרת איבוגאין
18. טיפול בעזרת פסילוסין מ"פטריות הזיה"
19. טיפול בעזרת מסקלין מ"קקטוסים קדושים"
20. טיפול בעזרת ההורמון אוקסיטוצין
21. התמקדות בתזונה מיטבית
22. דיון ומסקנות.

1. מבוא ורקע מדעי

למרות שקנביס נחשב כסם שגורם רק לתלות התנהגותית קלה ולא ממכר פיזית כמו אופיואידים או אמפטמינים – לאחר שימוש כרוני בריכוזים גבוהים של THC, מתפתחת בהדרגה התמכרות וכאשר מפסיקים בבת-אחת לצרוך קנביס, רבים חווים חרדה, עצבנות, הפרעות שינה, סיוטים, דיכאון, אנהדוניה ואובדן התיאבון. מכיוון שמתפתחת בהדרגה סבילות להשפעת THC - כנראה בשל ירידה בצפיפות הקולטנים האנדוקנבינואידים על-פני נוירונים במוח, מומלץ להפסיק את צריכת הקנביס לכמה ימים פעם בכמה חודשים. בתקופת ההתנתקות, חוזרים קולטני CB1 להתבטא על-פני נוירונים במוח ויש צורך במעט מולקולות THC כדי להשיג השפעה פסיכו-אקטיבית ורפואית חזקה.

סינדרום גמילה מקנביס - תופעות לוואי שכיחות

השימוש בקנביס נתפס לאחרונה כהרגל לא מזיק באופן יחסי. חלק מהאנשים אף יעידו שצריכת קנביס עזרה להם להפחית את התלות בתרופות מרשם או בחומרים ממכרים אחרים. עם זאת, לקנביס יש השפעות ברורות על הגוף והנפש – וההשפעות הללו עלולות להיות מאתגרות במיוחד כאשר מחליטים להפסיק את השימוש.

סינדרום גמילה מקנביס מוכר היטב בעולם הרפואה והוא מתאר את התסמינים השכיחים בגמילה מצריכת הצמח. בתקופת הגמילה מקנביס, ייתכן שיופיעו תופעות כמו עצבנות מוגברת, חרדה, דיכאון, אי שקט וכן תסמינים גופניים כמו הזעה, רעידות וצמרמורות. ואולם, יכול גם להיות שאדם לא יחווה שום תסמינים בתהליך הגמילה מקנביס והסיבה לכך היא תורשתית {כפי שהוסבר בתקציר מדעי קודם "הרגישות התורשתית ל-THC"}.

קנבינואידים פנימיים וחיצוניים שקושרים ומפעילים קולטנים אנדוקנבינואידיים מעכבים את שחרור הגלוטמט והגאבא מנאורונים במוח.

מתברר שבמוחם של הנגמלים מ-THC, עולה בחדות רמת השליח העצבי המעורר – גלוטמט [GLUTAMATE] כנראה, כתוצאה מירידה חדה ברמות השליח העצבי המרגיע – גאבא [GABA] אשר שומר על רמות גלוטמט נמוכות במצב הטבעי.

לשם כך, נציע להלן טיפולים גופניים, נפשיים, ו**תרופתיים** להקלת תסמיני הגמילה מ-THC.

גמילה מקנביס היא תהליך מאתגר אך הכרחי עבור אנשים שרוצים להשתחרר מהתמכרות מגבילה. על ידי הבנת סימני ההתמכרות, תהליך הגמילה ויישום אסטרטגיות התמודדות יעילות, אנשים יכולים לנווט בהצלחה דרך תסמיני הגמילה. חשוב לזכור כי בקשת עזרה ותמיכה היא קריטית במהלך מסע זה. ישנם משאבים שונים זמינים כגון קבוצות תמיכה, שירותי ייעוץ, ותוכניות טיפול שיכולים לספק את ההדרכה והסיוע הדרושים.

התגברות על התמכרות לקנביס אינה הסוף; זוהי בעצם תחילתם של חיים חדשים ורעננים. חיוני לבנות חיים ללא תלות בסמים, מלאים בהרגלים בריאים ובמערכות יחסים חיוביות. עיסוק בספורט בעצימות בינונית ובצורה קבועה מאד עוזר להתנקות מ-THC ולהקל על תסמיני הגמילה. עם נחישות, תמיכה חברתית והכלים הנכונים - אנשים יכולים להשיג התאוששות ארוכת טווח.

גמילה מקנביס באמצעות פסיכותרפיה

פסיכותרפיה היא הבסיס לכל תהליך מוצלח של גמילה, בין אם מקנביס או מחומרים אחרים. ישנן גישות רבות בתחום כאשר לכל גישה היתרונות והחסרונות שלה. נגמלים רבים בוחרים מטפל בעל ניסיון בתהליכי גמילה בשילוב השיטה המתאימה ביותר עבורם מבחינת אופי התהליך. בעזרת טיפול פסיכותרפי איכותי ניתן להבין את הסיבות להתמכרות, להניע תהליך גמילה, לקבל תמיכה וייעוץ מקצועי במהלכו ואוזן קשבת ומדריכה באתגרי החיים ללא הסם. הטיפול הפסיכותרפי יכול להיעשות באופן פרטני או בקבוצות, לכלול טיפול זוגי או משפחתי, להיות טיפול עומק או ממוקד ספציפית בגמילה.

טיפול CBT לגמילה מקנביס

Cognitive behavioral therapy CBT הוא טיפול התנהגותי קוגניטיבי השונה במהותו משיטות הטיפול הפסיכותרפיות הקלאסיות בכך שהוא מתמקד בכאן ועכשיו ופחות בעבר. עבור נגמלים רבים, לא די להבין את הסיבות שהובילו להתמכרות ולבחון את התנהגויות העבר שהחזירו אותם פעם אחר פעם אל הסם. CBT עוזר להתמקד בדפוס חשיבה שמובילים לשימוש עצמו, לחזרה אל ההתמכרות מתוך שאיפה ליצור שינוי על ידי שינוי ההתנהגות ולא רק החשיבה. בטיפול הזה הנגמל הוא שותף פעיל על ידי ביצוע מטלות כמו למשל ניהול יומן רגשות ומחשבות, חשיפה למצבים מעוררי רצון להשתמש ועוד. התהליך נעשה תוך הכוונה ובקצב המתאים לכל נגמל באופן אישי.

"קנאביס הוא סם יחסית מקובל חברתית, והופך לחלק מהזהות של אנשים"

מערכת "בלייזר" עדכון אחרון: 22.01.20

לאשל עוזר יש אתר לגמילה מקנביס, אבל לא כמו שאתם חושבים. הוא סיפר לנו כמה דברים שלמד בתהליך, והם לא נכונים רק לגבי שימוש בסמים, אלא גם להבנה של האדם את עצמו.

לאנשים יש מערכות יחסים עם סמים. המדיניות החדשנית בעולם להתמודדות חברתית עם סמים נקראת "**צמצום נזקים**", וחלק חשוב ממנה מדבר על כך שזו לא שאלה של אם בן אדם מכור או לא, לאנשים יש ממש מערכות יחסים עם סמים ובמיוחד עם קנביס. אנחנו מאוהבים בסמים, מפחדים מהם, תלויים בהם, שונאים אותם. בקנביס זה בולט במיוחד, כי זה סם שאנשים משתמשים בו הרבה שנים והוא מקובל חברתית באופן יחסי. הוא הופך להיות חלק מהזהות ואנשים משליכים עליו

תחומים שלמים בחיים שלהם – בגלל זה התהליך שאנשים צריכים לעשות דומה יותר **לפרידה מבן זוג**, מאשר סתם פרידה של האדם מהחומר.

לעשן וויד זו פעילות שצורכת המון זמן ואנרגיה. אני מראה בהרצאה שלי יומן שבועי, ומכניס בו עישון של שני ערבים בשבוע. אחר כך של כל ערב ואז של כל היום, ההשלכות של זה הן קודם כל שיש לך פחות זמן. אנשים מתחילים לעשן בגיל 21 או מוקדם יותר, כשאין להם שום דבר על הראש, ואחרי כמה שנים מוצאים את עצמם מבזבזים חצי מהיום שלהם על זה, ולא מבינים למה אין להם זמן ואנרגיה לדברים אחרים. אני לא חייב לעבוד במשהו רק כי אני טוב בו ונהנה ממנו. כתבתי את האתר שלי, "מתוך בחירה אישית", אתר שמלווה אנשים בתהליך של הפסקה או צמצום עישון קנביס **כי הם רוצים**, ולא כי זו פעולה שהיא כביכול "בזויה". כתבתי את האתר ונכנסתי לתחום הזה כי הייתה לי השראה לכתוב על הנושא ונהייתי מזה.

"אנשים מתחילים לעשן כשאין להם יותר מדי על הראש, ואז מתבגרים ולא מבינים למה אין להם זמן לשום דבר".

רגשות הם מקור האנרגיה והמוטיבציה שלנו. כשאנשים לא מצליחים להפסיק, אני אומר להם **להפסיק לנסות**. ואז, בכל פעם שהם מרגישים שהם שונאים את העישון, שיעצרו ויתעדו את מה שהם מרגישים. אחרי כמה פעמים שהם מנכיחים את הרגשות השליליים שהם מרגישים הם כבר מפסיקים בעצמם.

אחרי שהם מפסיקים, הקשיים הכי גדולים שלהם מגיעים מכך שהם פתאום מרגישים את **השעמום**, את **העצבנות** ואת **החרדה החברתית**. אני מסביר להם שבזמן שהם עישנו הרבה, הם פשוט למדו לסבול דברים שעושים להם רע, ועכשיו הרגשות מכווניים אותם למקומות שפחות נעימים להם.

כשאתה עצבני אתה מקבל כוחות לעשות שינוי, כשאתה משועמם אתה מקבל את הפניות והנואשות שמאפשרים לך לנסות דברים חדשים, וכשאתה מרגיש מתח בין אנשים זה עוזר לך להפסיק לבוא לסיטואציות שמקשות עליך – אני ככה גם בכתיבה, אני לא מתיישב לכתוב עד שאני מרגיש משהו בגוף שיוביל אותי, ואז זה כבר יוצא הרבה יותר קל.



אשל עוזר [33] הוא מפתח שיטת "מתוך בחירה אישית" לגמילה מתוך רצון, ומחבר הספר "החיים מהצד" ואחיו הצעיר של **עו"ד חץ דויד עוזר**.

טיפול דיאלקטי התנהגותי DBT לגמילה מקנביס

DBT Dialectical Behavioral Therapy היא שיטת טיפול המתמקדת ברגשות

קיצונים וויסות רגשי, התמודדות עם רגשות שליליים ומפעילים וטריגרים לשימוש בסם. מכורים רבים מגיעים לשימוש בקנביס מתוך ניסיון לשלוט על רגשות "גדולים", מתוך קושי לווסת רגשות או מחשבות. הקנביס ממתן את הרגשות, ממסך את הקושי ועשוי להפוך לכלי היחיד אתו מתמודדים עם כל מצב בו מופיעות רגשות חזקים. מי שמבקש להפסיק להשתמש בקנביס עשוי לגלות שהרגשות הללו קשים לשליטה. במסגרת הטיפול בשיטת CBT הנגמל לומד לזהות את הרגשות החזקים, לקבל כלים חדשים להתמודדות מוצלחת איתם ללא צורך בסם, ללמוד שיטות לעצירת התחושות החזקות, התנהלות תקינה במערכות יחסים, שחרור הגוף, זיהוי ושינוי דפוסי מחשבה שליליים ומתוך כך להימנע מחזרה לשימוש בקנביס.

טיפול בשיטת NLP - ניתוב לשוני פיזיולוגי

NLP Neuro Linguistic Programming היא שיטת טיפול המתמקדת במילים שאנו משתמשים בהן, הדרך בה אנחנו מדברים לעצמנו ולאחרים, מפרשים דימויים וסיטואציות באופן מילולי בין אם בתוך המחשבה הפרטית או באמירה לאחרים. מכורים רבים מגיעים אל הסם מתוך רגשות שליליים, דימוי עצמי נמוך ושפה שלילית וקטסטרופלית שתורמים להעמקת ההתמכרות. בשיטת ה-NLP לומדים להבין כיצד כל אינדיבידואל רואה את עצמו, את החוויה האישית שלו, אמונות, מחשבות, מציאות מול השפה הפנימית ועוד. השיטה עוזרת לתמוך בתהליך של גמילה על ידי יצירת שפה חיובית וחדשה, על ידי קבלת כלים לתקשורת בונה כלפי פנים וכלפי חוץ.

גמילה מקנביס על ידי טיפולים גופניים

אנשים רבים המוצאים את עצמם מכורים לסמים "קלים" כמו קנביס חווים בהדרגה ניתוק בין הגוף לרגש ולנפש. גמילה מקנביס תוך שילוב פעילויות ספורטיביות, יוגה, מדיטציה ופילאטיס יכולים לעזור לחבר מחדש את הגוף לנפש, ללמוד את הגבולות והיכולות של הגוף ללא הסם, להיות חלק מקבוצה ולפתח מעגלים חברתיים חדשים ולעזור לבנות מחדש דימוי עצמי חיובי.

טיפולים משולבים לגמילה מקנביס

טיפול בהתמכרות עשוי להיות מורכב בין אם מדובר על התמכרות לסמים, אלכוהול, קניות, הימורים או כל דבר אחר. כל גם התמכרות לקנביס עשויה להיות מאתגרת מאוד לטיפול וכמובן שלא כל שיטת טיפול מתאימה לכל נגמל ולא כל שיטה תספיק לבדה עבור כל אחד. לכן, הדעה הרווחת כיום בקרב אנשי מקצוע היא שנכון לשלב מספר שיטות וגישות ולהתאים לכל נגמל תוכנית טיפולית אישית בהתאם לגילו, צרכיו, מקומו בחיים, משך ההתמכרות, עומקה

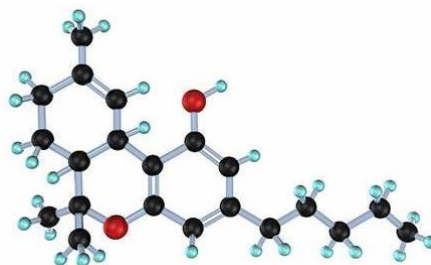
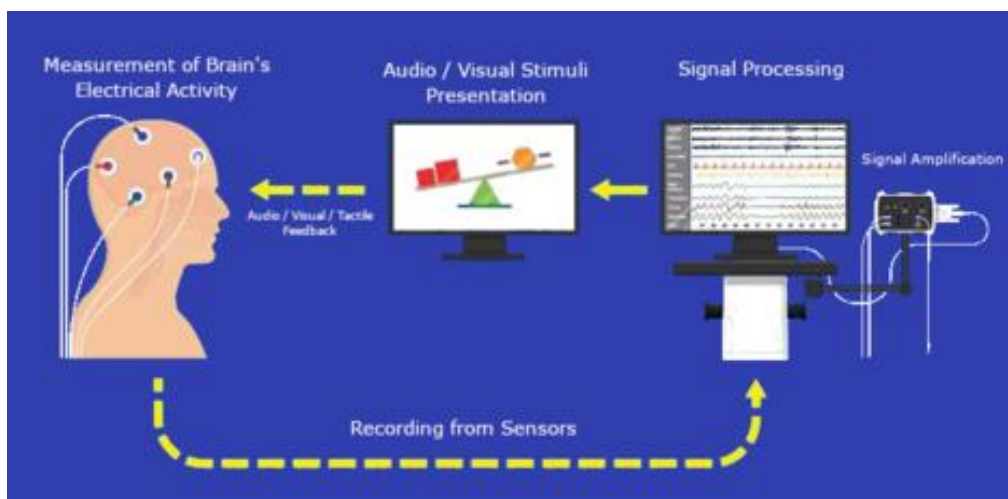
ונתונו האישיותיים והבריאותיים. טיפול המשלב מספר שיטות כולל טיפול קבוצתי, משפחתי וחיבור לקהילה.

נאורו פידבק

Neurofeedback is a form of biofeedback that uses electrical potentials in the brain to reinforce desired brain states through operant conditioning. This process is non-invasive and typically collects brain activity data using electroencephalography (EEG). Several neurofeedback protocols exist, with potential additional benefit from use of quantitative electroencephalography (QEEG) or functional magnetic resonance imaging (fMRI) to localize and personalize treatment.

Neurofeedback has been shown to trigger positive behavioral outcomes, such as relieving symptoms related to psychiatric disorders or improving specific cognitive functions in healthy participants. These positive behavioral outcomes rely on brain plasticity mechanisms and the ability of subjects to learn throughout life.

באמצעות **נאורו פידבק** האדם לומד לשנות דפוסי חשיבה הרסניים ולפתח התנהגות חיובית אשר מאפשרת גמילה הדרגתית מ-THC והקלת תסמיני הגמילה מקנביס.



מולקולת טטרהידרוקנבינול [THC]

טיפולם תרופתיים שנבדקו להקלת תסמיני גמילה מקנביס:

Off-Label Medications May Help Patients with Cannabis Use Disorder [CUD]

CHRISTINA BREZING, M.D. & FRANCES R. LEVIN, M.D.

PSYCHOPHARMACOLOGY Published Online: 2 Dec 2016

Reducing symptoms of cannabis withdrawal and psychiatric comorbidities may lead to better outcomes for patients with cannabis use disorder.

Cannabis is the most widely used illicit drug in the United States. Social and policy trends, as reflected in national surveys and state legislation, demonstrate increasing acceptance and use of cannabis with decreasing perception of harm, which may lead to an increased occurrence of cannabis use disorder [CUD]. As with other substance use disorders, CUD commonly co-occurs with non-substance-related psychiatric disorders, putting all psychiatrists at the frontlines to identify and treat patients with this disorder.

There are **no** FDA-approved medications for the treatment of CUD, and few individuals who receive behavioral interventions can achieve sustained abstinence. However, several clinical trials in adults provide evidence for the off-label use of medications in the treatment of the disorder. The current strategies for the off-label treatment of CUD target withdrawal symptoms, aim to initiate abstinence and prevent relapse or reduce use, and treat psychiatric comorbidity and symptoms. Here, we focus on the evidence supporting these key strategies.

What Can You Prescribe to Reduce Cannabis Withdrawal, Craving?

Cannabis withdrawal is defined by DSM-5 as having three or more of the following symptoms that develop after the cessation of cannabis use has been heavy or prolonged:

Irritability, anger, or aggression. Nervousness or anxiety.

Sleep difficulty. Decreased appetite or weight loss.

Restlessness. Depressed mood.

At least one of the following physical symptoms that causes discomfort: abdominal pain, shakiness/ tremors, sweating, fever, chills, or headache.

Craving marijuana is another withdrawal symptom that should be considered when assessing patients seeking treatment for cannabis use disorder.

Withdrawal symptoms can present within the first 24 hours following cessation of cannabis use and often peak within the first week. These symptoms can last for up to one month following last use. Reducing withdrawal symptoms may lead to better treatment outcomes.

Six double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trials in adults with CUD have looked at withdrawal as an outcome. Of these studies, only the THC agonist dronabinol, **bupropion**, and **gabapentin** reduced withdrawal symptoms; and nabiximols/Sativex (THC and CBD nasal spray) increased engagement in treatment based on visit attendance but did not reduce cannabis use at follow-up.

Other human laboratory studies suggest dronabinol and nabilone may reduce craving, and **quetiapine**, **zolpidem**, and **mirtazapine** may be used to reduce withdrawal-induced sleep disturbances.

Combining dronabinol and **lofexidine** (an alpha-2 adrenergic receptor agonist) was also found to be superior to placebo at reducing craving, withdrawal, and use during abstinence in a laboratory model in which cannabis was administered to those not seeking treatment. However, in a subsequent clinical treatment trial, the combined medication treatment was not superior to placebo in reducing cannabis use or promoting abstinence.



Lofexidine, sold under the brand name "Lucemyra", is a medication historically used to treat high blood pressure; today, it is more commonly used to help with the **physical symptoms of opioid withdrawal**. It is taken by mouth. It is an **α2A adrenergic receptor agonist**. It was approved for use by the FDA in the United States in 2018.

In the United States, the brand name Lucemyra (lofexidine HCl) is approved for the "mitigation of withdrawal symptoms to facilitate abrupt discontinuation of opioids in adults," for a treatment duration of 14 days. In the United Kingdom, lofexidine is commonly used in conjunction with the opioid receptor antagonist naltrexone in rapid detoxification cases. When these two drugs are paired, naltrexone is administered to induce an opioid-receptor blockade sending the subject into immediate withdrawal and accelerating the detoxification process, while lofexidine is given to relieve the symptoms associated with the withdrawal including chills, sweating, stomach cramps, muscle pain, and runny nose.

The United Kingdom's National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines recommend the use of methadone or buprenorphine as first-line agents in the management of opioid use disorder. However, lofexidine is considered an acceptable alternative for people with mild or uncertain opioid dependence in need of short-term detoxification.

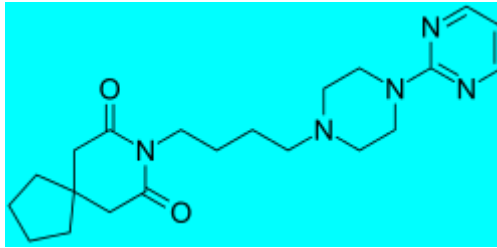
Lofexidine is not an opioid. It does not eliminate the symptoms of opioid withdrawal but reduces them. Indeed, one suggested use for lofexidine is to ease withdrawal symptoms of methadone dependence.

Trials Highlight Several Options for Reducing Relapse

Other clinical trials have evaluated medications that may promote abstinence from cannabis by reducing stress-induced relapse and craving, as well as the reinforcing aspects of cannabis.

In addition to decreasing symptoms of withdrawal, gabapentin has been found to reduce quantitative THC urine levels, a marker for overall cannabis use, and improve cognitive functioning in cannabis-dependent adults. Patients who took **buspirone** were more likely than those who received placebo to have urine drug screens negative for cannabis. Adolescents who took N-acetylcysteine [**NAC**] for eight weeks were more than twice as likely as those who took placebo to have negative urine cannabinoid test results during treatment. People who took **topiramate** had significant decreases in the grams of cannabis used.

התרופות שעזרו לגמילה מ-THC ולהקלת תסמיני הגמילה הן:
גבפקטין, **נלטרקסון**, **נבילון**, **בוספירון**, **טופירמט**, **פלאווקסטין** ו-**NAC**.



Buspirone, sold under the brand name Buspar, is an anxiolytic, a medication primarily used to treat anxiety disorders, particularly generalized anxiety disorder. It is a serotonin 5-HT_{1A} receptor agonist, increasing action at serotonin receptors in the brain. It is taken orally and takes two to six weeks to be fully effective.

Common side effects of buspirone include nausea, headaches, dizziness, and difficulty concentrating. Serious side effects may include movement disorders, serotonin syndrome, and seizures.

Buspirone was developed in 1968 and approved for medical use in the United States in 1986. It is available as a generic medication. In 2021, it was the 53rd most-commonly prescribed medication in the United States, with more than 12 million prescriptions.

Notably, there is evidence to suggest that **nabilone** and chronic **naltrexone** administration may reduce relapse and cannabis self-administration and subjective effects, respectively, in adults, suggesting promising avenues yet to be explored by larger clinical trials.

As Psychiatric Symptoms Improve, Cannabis Use May Decline

Treating commonly occurring comorbid psychiatric disorders in adults with CUD may also help patients to abstain from or reduce cannabis use. For example, if patients are **less depressed**, they may be able to better engage in cognitive-behavioral therapy (CBT) for relapse prevention. Similarly, treating symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) may help a patient to become less impulsive and better able to control his/her cannabis use.

A study of adolescents with depression and CUD found that **fluoxetine** not only reduced symptoms of depression, but also led to decreased use of cannabis. In contrast, adults with depression and CUD who took **venlafaxine** demonstrated less abstinence and experienced greater cannabis withdrawal-like symptoms compared with placebo, suggesting

that this antidepressant might not be beneficial for treatment-seeking individuals with CUD and may negatively impact outcomes.

In conclusion, based on the currently available evidence, **gabapentin**, N-acetylcysteine [**NAC**], THC agonists, and **naltrexone** show the greatest promise for treating patients with cannabis use, and a combination of medication strategies may ultimately work best. Future research should evaluate these medications in larger randomized, controlled trials.

A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults.

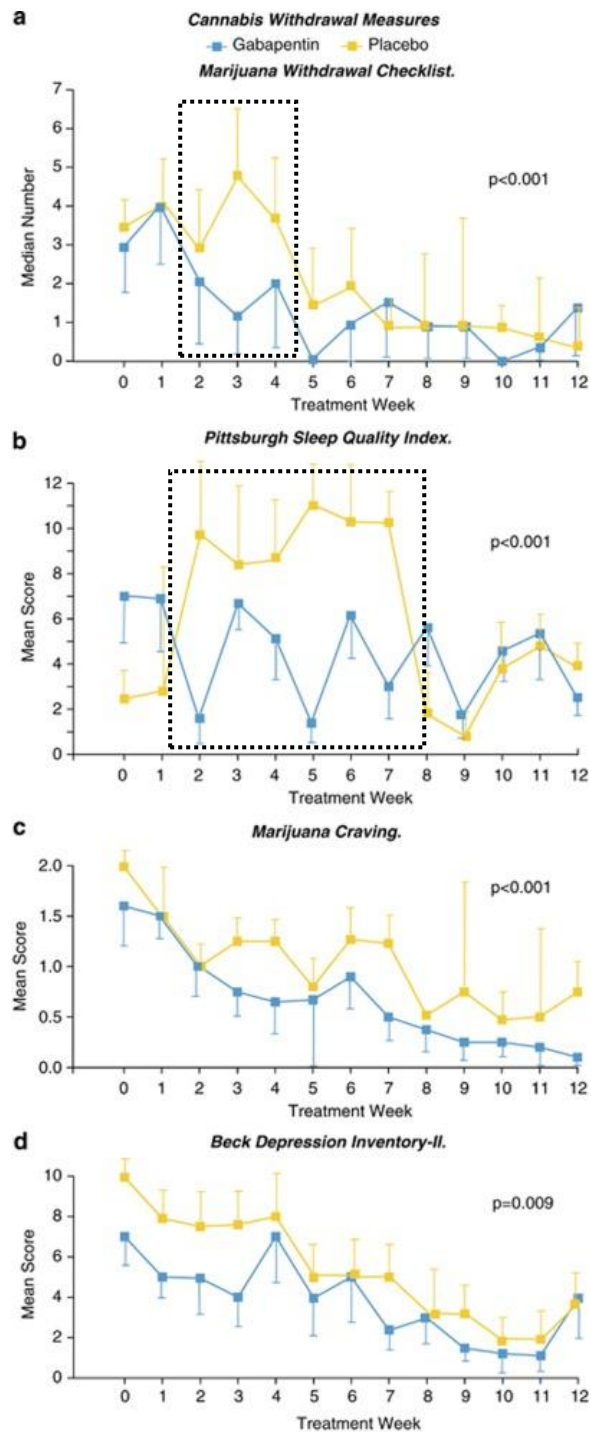
Barbara J Mason, Rebecca Crean, Vivian Goodell, John M Light, Susan Quello, Farhad Shadan, Kimberly Buffkins, Mark Kyle, Murali Adusumalli, Adnan Begovic, Santosh Rao.

Neuropsychopharmacology **2012** .Jun;37(7):1689-98.

There are no FDA-approved pharmacotherapies for cannabis dependence. Cannabis is the most widely used illicit drug in the world, and patients seeking treatment for primary cannabis dependence represent 25% of all substance use admissions. We conducted a phase IIa proof-of-concept pilot study to examine the safety and efficacy of a calcium channel/GABA modulating drug, **gabapentin**, for the treatment of cannabis dependence. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted in 50 unpaid treatment-seeking male and female outpatients, aged 18-65 years, diagnosed with current cannabis dependence. Subjects received either gabapentin (1,200 mg/day) or matched placebo. Manual-guided, abstinence-oriented individual counseling was provided weekly to all participants. Cannabis use was measured by weekly urine toxicology and by self-report using the Timeline Follow back Interview. Cannabis withdrawal symptoms were assessed using the Marijuana Withdrawal Checklist. Executive function was measured using subtests from the Delis-Kaplan Executive Function System. Relative to placebo, gabapentin significantly **reduced cannabis use** - as measured both by urine toxicology ($p=0.001$) and by the Timeline Follow back Interview ($p=0.004$), and significantly **decreased withdrawal symptoms** as measured by the Marijuana

Withdrawal Checklist ($p < 0.001$). Gabapentin was also associated with significantly greater improvement in overall performance on tests of executive function ($p = 0.029$). This POC pilot study provides preliminary support for the safety and efficacy of gabapentin for treatment of cannabis dependence that merits further study and provides an alternative conceptual framework for **treatment of addiction** aimed at **restoring homeostasis** in brain stress systems that are **dysregulated** in drug dependence and withdrawal.

התרופה גבפנטין מייצבת את רמות ה-GABA במוח על-ידי הפעולה על תעלות הסידן ובכך מטפלת בתסמיני הגמילה מ-THC. גבפנטין מחזירה שיווי-משקל (הומיאוסטזיס) במנגנוני העקה במוח אשר נפגעים בשל תלות ב-THC ועוזרת בהקלת תסמיני הגמילה מהמולקולה.



Effects of gabapentin [blue] vs placebo [yellow] on cannabis withdrawal variables over the 12-week course of treatment (bars=SEM).

(a) Median number of **Marijuana Withdrawal Checklist** items.

(b) Mean Pittsburgh **Sleep Quality Index**.

(c) Mean marijuana **craving** scores.

(d) Beck **Depression** Inventory-II scores.

למרות כל המאמצים לגמול מקנביס בדרכים נפשיות וגופניות משולבות, כ-90% חוזרים לשימוש בצמח [RELAPSE] לאחר תקופת גמילה קצרה.

החרדה מתסמיני הגמילה החמורים מרחיקה רבים מניסיון להפסיק את השימוש הרצוף בקנביס.

הפסקה קצרה למשך כשבוע פעם בכמה חודשים מאפשרת את הורדת הסבילות ל THC שמתפתחת לאחר שימוש רצוף בקנביס.

חשוב להקל את תסמיני הגמילה באמצעות חומרים מרגיעים שונים, חומרים פסיכו-אקטיביים וגם... חומרים פסיכדליים.

בתקציר המדעי שלהלן נציע טיפולים תרופתיים המבוססים על הבנה לעומק של תהליכי ההתמכרות ל THC ועל התפתחות תסמיני הגמילה מהמולקולה.

2. מערכת הגלוטמט וה-GABA

מכיוון שבמהלך הופעת תסמיני גמילה מ-THC מבחינים בעלייה חדה ברמות השליח העצבי המעורר – גלוטמט וירידה בשחרור השליח המרגיע גאבא – חשוב להתמקד בהעלאת פעילות גאבא בסינפסות של תאי העצבים במוח ובכך לגרום לירידה בשחרור הגלוטמט והקלה בתסמיני הגמילה הקשים הללו. ניתן להגביר פעילות גאבא בסינפסות על-ידי שימוש באגוניסטים בעלי זיקה גבוהה לקולטני הגאבא, מניעת המטבוליזם של הגאבא ע"י אנזימים כדי שיישאר פעיל בסינפסות או עיכוב החלבון הנשא שקושר גאבא ומעביר אותו מחלל הסינפסה חזרה לתוך תאי העצבים.

גלוטמין מאסטרואיט הופך בתוך תאי העצבים לגלוטמט אשר הופך ל-GABA.

נתמקד בהבנת המנגנונים שמעכבים שחרור שליחים עצביים כגלוטמט וגאבא בהשפעת קנבינואידיים פנימיים וחיצוניים (כתעלות קטיונים ואניונים והשפעה על פוטנציאל הפעולה של קרומית התא) כדי להבין מדוע בזמן גמילה מ-THC שחרור הגלוטמט עולה בצורה חדה בעוד ששחרור הגאבא יורד.

במקביל, נתמקד גם במרכיבי המערכת האנדוקנבינואידית: קולטנים, חלבונים נשאים, אנזימים שמייצרים או מפרקים אנדוקנבינואידים ואנזימי כבד שמבצעים מטבוליזם של THC.

נציע תזונה מיטבית כדי למנוע הופעת חסרים בחלבונים, אנזימים, חומצות שומן חיוניות, נוגדי חמצון, סיבים תזונתיים, מינרלים וויטמינים. נתמקד בהרכב המיקרוביום (MICROBIOM) במעי הגס – טיפוח חיידקים טובים ומניעת שגשוג חיידקים רעים. חסרים תזונתיים ופגיעה במערכת העיכול עלולים להחמיר את תסמיני הגמילה מ-THC. גם המערכת הדופאמינרגית (נתיבי גמול עצמי חיובי במוח) מעורבת בהשפעה של THC על האדם ולכן חשוב ללמוד על קולטני דופאמין, האנזימים שמייצרים ומפרקים אותו והחלבון הנשא שמחזיר אותו מהרווח הסינפטי לתוך תאי העצבים. גם שליחים עצביים נוספים [אדרנלין, נוראדרנלין, סרוטונין, גליצין, אדנוזין ואצטיל-כולין] מעורבים בהתפתחות תסמיני גמילה מ-THC.

בבעלי חוליות, GABA משמש כמוליך עצבי בסינפסות מעכבות במוח. GABA נקשר לקולטן על-פני קרומיות תאי העצב הקדם-סינפטי והבתר-סינפטי. היקשרות המולקולה לקולטן מביאה לפתיחת תעלות יונים בררניות – תעלות קטיון אשלגן או תעלות אניון כלור. יציאת יוני אשלגן טעונים חיובית מהתא, או כניסת יוני כלור טעונים שלילית אל תוך התא, מביאה להגדלת הפרש הפוטנציאלים החשמלי בין התא לבין התמיסה החוץ-תאית, מצב המכונה **היפרפולריזציה**. כתוצאה מכך מתרחק מתח הקרום של התא מערך הסף הדרוש לעירור דחף עצבי. כך משמשת GABA כמוליך עצבי מעכב. מנגנון נוסף של עיכוב דרך קולטנים ל-GABA הוא הגדלה של המוליכות החשמלית של קרום תא העצב בשל עוצמת הזרם היוני שעובר דרך התעלות לכלור. כאשר המוליכות היונית על קרום התא עולה, זרמים יוניים חיוביים דרך סינפסות מעוררות (אקסיטטוריות) מתקשות לפתח שינוי משמעותי במתח על פני קרום התא. מנגנון זה נקרא "עיכוב על ידי דלף". מעשית, צורה זו של עיכוב היא הדומיננטית ביותר במערכת העצבים המרכזית.

בחרקים, ריכוז הכלור החוץ-תאי נמוך מריכוז הכלור התוך-תאי, כך שפתיחת תעלות כלור גורמת ליציאת יוני כלור מהתא. כתוצאה מכך קטן הפרש הפוטנציאלים בין התא לתמיסה החוץ-תאית, מצב המכונה דפולריזציה, ומתח הקרום של התא מתקרב למתח הסף הדרוש לעירור דחף עצבי. לכן בחרקים משמשת GABA כמוליך עצבי מעורר. באופן דומה, גם **בראשית ההתפתחות העוברית**, ריכוז הכלור החוץ-תאי נמוך מריכוז הכלור התוך-תאי, ו-GABA משמשת מוליך עצבי מעורר. במהלך ההיריון יורד ריכוז יוני הכלור בתא, מפל הריכוזים על פני קרום התא מתהפך, ו-GABA הופכת להיות מוליך עצבי מעכב. מאחר שהשפעות ה-GABA הפוכות בעובר ובאדם הבוגר, קיימת אפשרות שתרופות הרגעה נפוצות, כגון בנזודיאזפינים וברביטורטים, הפועלות על

קולטנים של GABA ונלקחות במהלך ההיריון, עלולות לפעול בצורה הפוכה על האם ועל העובר.

קולטני גאבא: מסווגים לשתי משפחות: GABA_A ו-GABA_B. משפחה שלישית שזוהתה בעבר בשם GABAC מסווגת כיום כתת-משפחה של GABA_A.

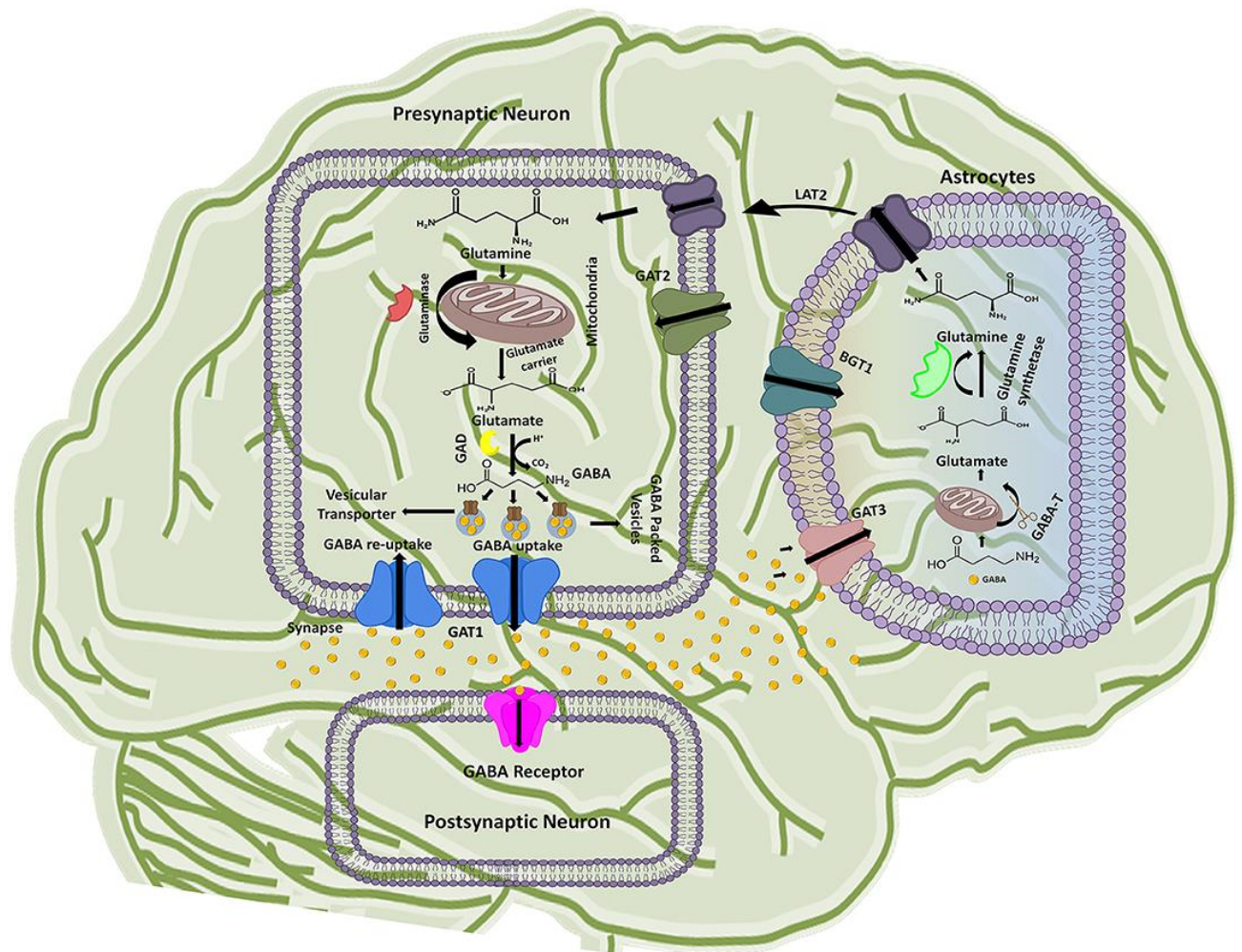
GABA_A

קולטנים של תעלות יונים תלויות ליגנד (יונטרופיים), הבנויים מחמש תת-יחידות מתוך מגוון כולל של 19 תת-יחידות, המתבטאות באזורים שונים במערכת העצבים המרכזית. משפחה זו כוללת תת-משפחה בשם GABA_A- ρ , בה כל חמש תת-היחידות של הקולטן הן מסוג ρ . תת-משפחת הקולטנים GABA_A- ρ כונתה בעבר GABAC לאור התגובה הפרמקולוגית השונה שהפגינה, אך סימון זה אינו מומלץ עוד על ידי האיחוד הבינלאומי לפרמקולוגיה. קולטנים מסוג זה הם תעלות סלקטיביות לכלור.

GABA_B

משפחת קולטנים מטבוטרופיים, הנחלקים לשני תת-סוגים: GABA_B1 ו-GABA_B2. קולטנים מטבוטרופיים משחררים לתמיסה התוך-תאית חלבוני G הנקשרים לתעלות יונים סמוכות. לאור זאת, היקשרות מולקולת GABA יחידה לקולטן מטבוטרופי מביאה לפתיחת כמה תעלות יונים מטבוטרופיות, בעוד שהיקשרותה לקולטן יונטרופי מביאה לפתיחת תעלת יונים אחת בלבד. התעלות הנפתחות כתוצאה מקשירת GABA לקולטנים מסוג זה הן תעלות סלקטיביות לאשלגן.

GABA – Synthesis, release, metabolism & reuptake



האסטרוציט מייצר גלוטמין אשר מועבר בעזרת החלבון LAT2 לפרה-סינפסה והופך לגלוטמט אשר הופך לגאבא שנגגר בוויקולות.

LAT2 is a GABA transporter due to its specificity for the GABA-mimetic drug gabapentin.

הגאבא משוחרר לרווח הסינפטי, עובר בדיפוזיה ונקשר לקולטני הגאבא בפוסט-סינפסה. הגאבא מוחזר לגוף הניאורון הפרה-סינפטי בעזרת חלבון טרנספורטר **GAT1&2**.

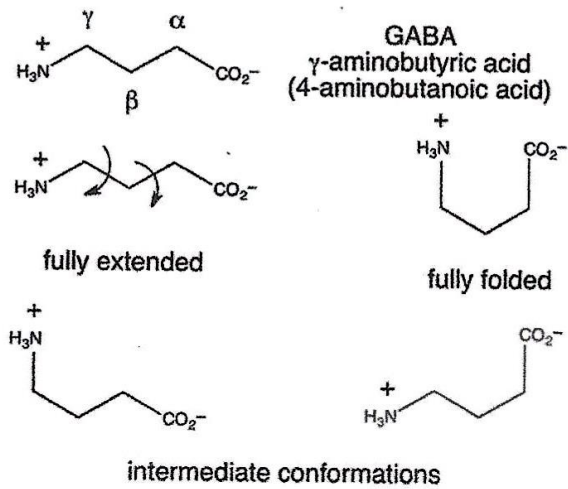
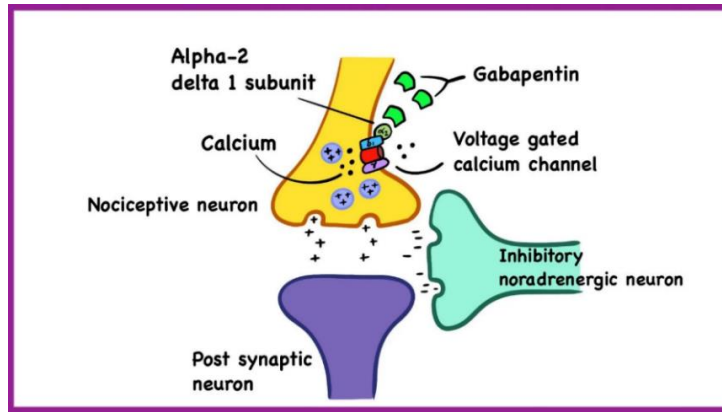


Fig. 1 GABA, zwitterionic structure and different low energy conformations (shapes).

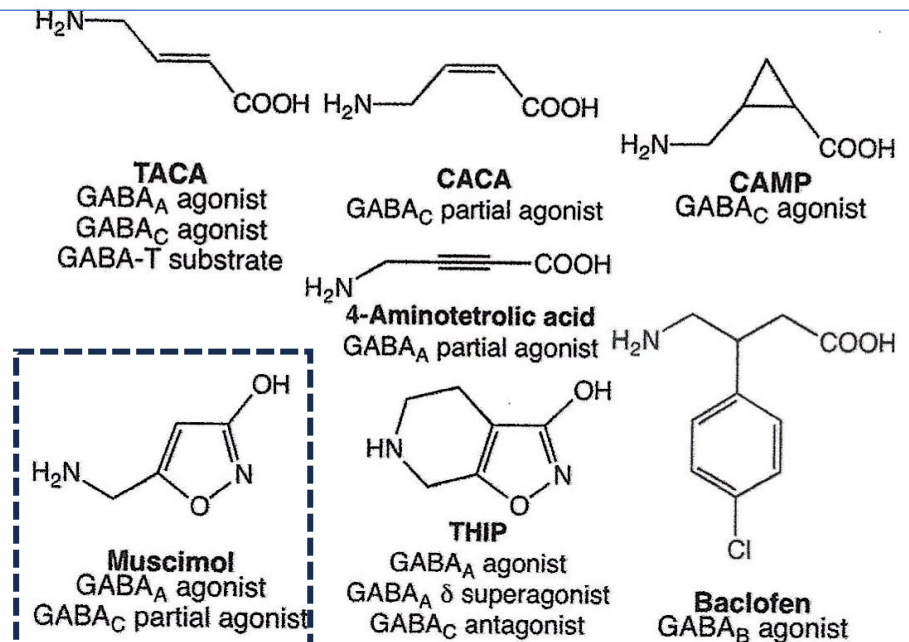


Fig. 2 Conformationally restricted analogs of GABA and their selective actions on aspects of the GABA system.

GABA was first identified in the brain in 1950 following its earlier discovery in microbes and plants.

GABA is present in large amounts in the brain, distributed indistinctly different cellular pools reflecting its multiple functions. Its ubiquitous presence in the brain and spinal cord means that almost all neurons either release GABA, express GABA receptors, or are innervated by neurons that do. Thus, most brain functions are likely to involve GABA as a NT. In addition to its role as a NT of major significance, it functions as an important metabolite and a neurotrophic agent.

GABA mechanisms are thought to be involved in anesthesia, anxiety, epilepsy, memory, neurodegenerative disorders, schizophrenia, sleep, stress, cardiovascular and neuroendocrine function. Many agents act through GABA mechanisms including barbiturates, benzodiazepines, ethanol, flavonoids, general anesthetics, and neuroactive steroids.

Benzodiazepines that modulate GABA-A receptor to treat anxiety

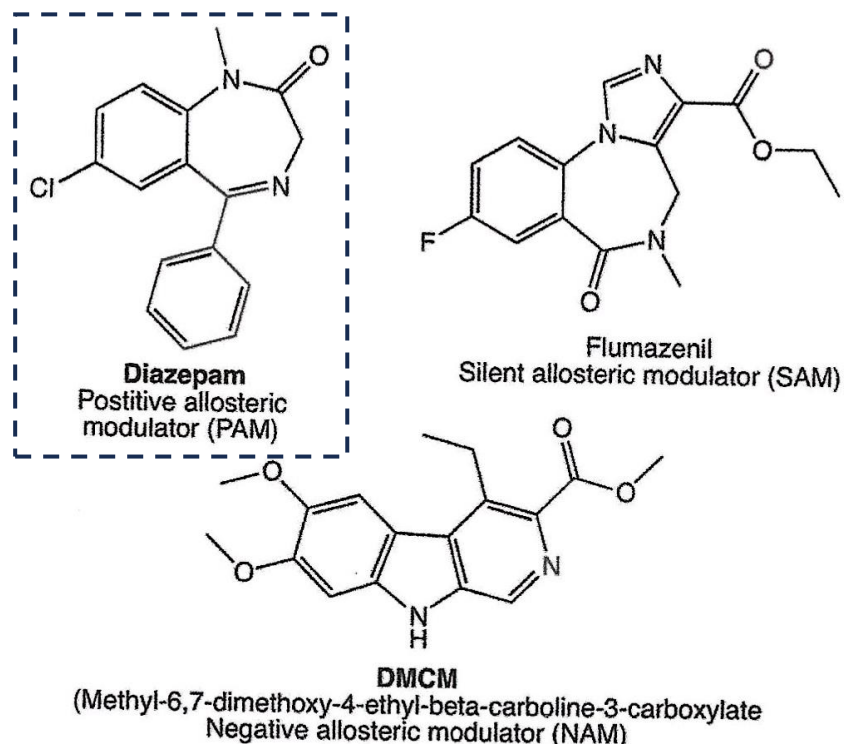


Fig. 4 Agents related to benzodiazepines that modulate GABA_A receptors.

Benzodiazepines like **Xanax**, Klonopin, **Valium**, and Ativan are medications commonly prescribed for anxiety issues and other mental health condition. One of the reasons these prescription medications are

so effective at reducing anxiety is because they are strong **GABA activators**.

Diazepam is a positive allosteric modulator of GABAA receptor.

While there is certainly a place for benzodiazepines, especially for patients who struggle with anxiety disorders, they should only be used in the short-term as they can be extremely habit forming, addictive and difficult to quit because of painful symptoms of withdrawal.

Unfortunately, a 2019 study found that the number of benzodiazepine prescriptions in the U.S. increased by about 50 percent between the 10-year period from 2005 to 2015, with most of the prescriptions coming from family physicians. This is problematic for several reasons, but most importantly, there is a serious risk of dangerous side effects, including fatal overdose, especially when mixed with other substances like alcohol or opioids. Fatal overdoses involving benzodiazepines has seen a dramatic spike in women aged 30 to 64, increasing by more than 800 percent between 1996 and 2017, according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

דיאזפם הוא מודולטור (מאפנן) אלוסטרי חיובי של קולטני גאבא מטיפוס GABAA ובכך מונע התפתחות חרדות. ואולם, דיאזפם הוא חומר מאד ממכר וגורם לתופעות לוואי חמורות.

Distinction between the three GABA receptors by different antagonists

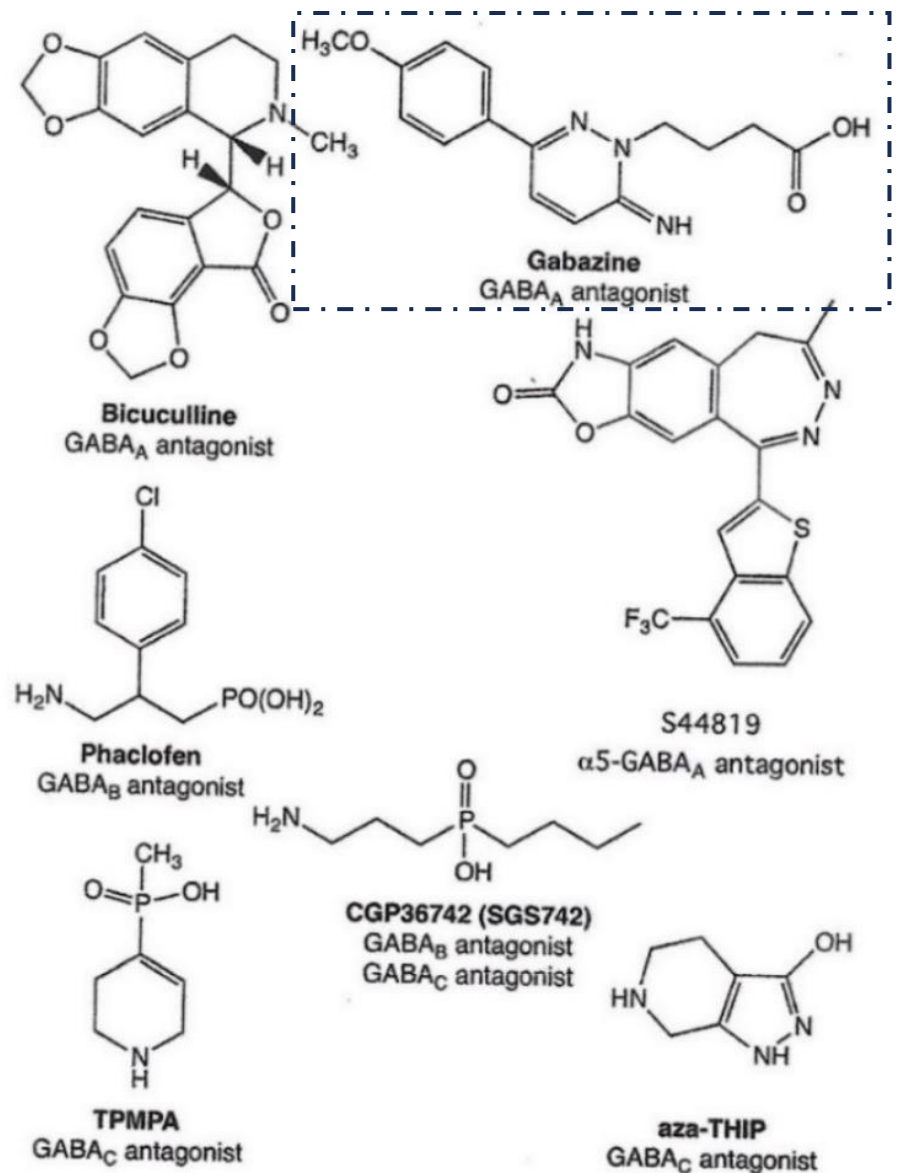
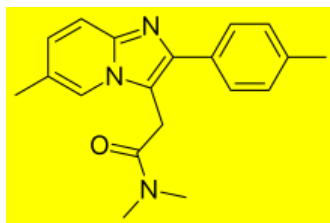


Fig. 3 Antagonists that distinguish between the three major classes of GABA receptors.

Zolpidem



Zolpidem, sold under the brand name "**Ambien**", is a medication primarily used for the short-term treatment of sleeping problems. Guidelines recommend that it be used only after cognitive behavioral therapy for insomnia and behavioral changes, such as sleep hygiene,

have been tried. It decreases the time to sleep onset by about fifteen minutes and at larger doses helps people stay asleep longer. It is taken by mouth and is available in tablets, sublingual tablets, or oral spray.

Common side effects include daytime sleepiness, headache, nausea, and diarrhea. More severe side effects include memory problems and hallucinations. While flumazenil, a GABAA-receptor antagonist, can reverse zolpidem's effects, usually supportive care is all that is recommended in overdose.

Zolpidem is a **nonbenzodiazepine** or Z-drug which acts as a sedative and hypnotic. Zolpidem is a GABAA receptor agonist of the imidazopyridine class. It works by increasing GABA effects in the CNS by binding to GABAA receptors at the same location as benzodiazepines. It generally has a half-life of two to three hours. This, however, is increased in those with liver problems.

Zolpidem was approved for medical use in the United States in 1992. It became available as a generic medication in 2007. Zolpidem is a Schedule IV controlled substance under the Controlled Substances Act of 1970 (CSA). More than ten million prescriptions are filled each year in the United States, making it one of the most used treatments for sleeping problems. In 2021, it was the 63rd most prescribed medication in the United States, with more than 10 million prescriptions.

Medical uses

Generic zolpidem tartrate

Zolpidem is labeled for short-term (usually about two to six weeks) treatment of insomnia at the lowest possible dose. It may be used for both improving sleep onset, sleep onset latency, and staying asleep.

Guidelines from NICE, the European Sleep Research Society, and the American College of Physicians recommend medication for insomnia (including possibly zolpidem) only as a second line treatment after non-pharmacological treatment options have been tried (e.g. cognitive behavioral therapy for insomnia). This is based in part on a 2012 review which found that zolpidem's effectiveness is nearly as much due to psychological effects as to the medication itself.

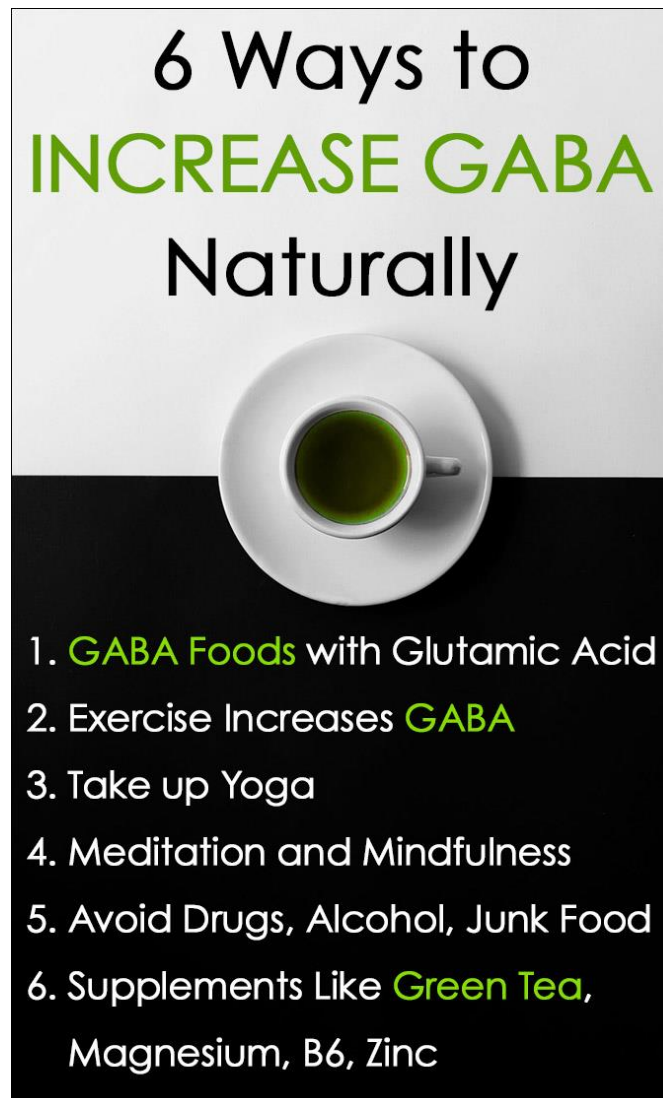
Mechanism of action: Zolpidem is a ligand of high-affinity positive modulator sites of GABAA receptors, which enhances GABAergic inhibition of neurotransmission in the CNS. It selectively binds to $\alpha 1$ subunits of this pentameric ion channel. Accordingly, it has strong hypnotic properties and weak anxiolytic, myorelaxant, and anticonvulsant properties. Opposed to diazepam, zolpidem can bind to binary $\alpha\beta$ GABA receptors, where it was shown to bind to the $\alpha 1$ – $\alpha 1$ subunit interface. **Zolpidem** has about 10-fold lower affinity for the $\alpha 2$ - and $\alpha 3$ - subunits than for $\alpha 1$, and no appreciable affinity for $\alpha 5$ subunit-containing receptors. $\omega 1$ type GABAA receptors are the $\alpha 1$ -containing GABAA receptors and are found primarily in the brain, the $\omega 2$ receptors are those that contain the $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -, or $\alpha 6$ subunits, and are found primarily in the spine. Thus, zolpidem favors binding to GABAA receptors located in the brain rather than the spine. Zolpidem has no affinity for $\gamma 1$ and $\gamma 3$ subunit-containing receptors and, like most benzodiazepine-like drugs, it lacks affinity for receptors containing $\alpha 4$ and $\alpha 6$. Zolpidem modulates the receptor presumably by inducing a receptor conformation that enables an increased binding strength of the orthosteric agonist GABA towards its cognate receptor without affecting desensitization or peak currents.

Like zaleplon, zolpidem may increase slow wave sleep [**SWS**] but cause no effect on stage 2 sleep. A meta-analysis that compared benzodiazepines against nonbenzodiazepines has shown few consistent differences between zolpidem and benzodiazepines in terms of sleep onset latency, total sleep duration, number of awakenings, quality of sleep, adverse events, tolerance, rebound insomnia, and daytime alertness.

Pharmacokinetics: Microsome studies indicate zolpidem is metabolized by CYP3A4 (61%) CYP2C9 (22%), CYP1A2 (14%), CYP2D6 (<3%), and CYP2C19 (<3%). Less than 1% is excreted in urine unchanged. It is principally metabolized into three metabolites, none of which are believed to be pharmacologically active. The absolute bioavailability of zolpidem is about 70%. The drug reaches peak concentration in about 2 hours and has a half-life in healthy adults of about 2–3 hours. Zolpidem's half-life is decreased in children and increased in the elderly and people with liver issues.

Nutrition that relieves withdrawal symptom

By increasing GABA activity:



6 Ways to INCREASE GABA Naturally

1. **GABA Foods** with Glutamic Acid
2. Exercise Increases **GABA**
3. Take up Yoga
4. Meditation and Mindfulness
5. Avoid Drugs, Alcohol, Junk Food
6. Supplements Like **Green Tea**, Magnesium, B6, Zinc

תוספת מינרלים: בורון, מגנזיום, מנגן, אבץ, סלניום, יוד, סידן וברזל.

המינרלים הללו חשובים לפעילות אנזימים רבים במוח ובמערכת העצבים כולה. חסר במינרלים עלול להחריף את תסמיני הגמילה מקנביס.

Essential minerals that contribute to optimal cognitive performance:

Selenium: An antioxidant mineral, selenium helps protect brain cells from oxidative damage. It's also involved in thyroid function, which affects mood and cognition. Brazil nuts, fish, and whole grains are selenium-rich foods.

Boron: Often overlooked, boron is essential for bone growth, wound healing, and hormone regulation. It also plays a role in brain function by being involved in the formation and use of SAM-e, which affects mood and NTs like acetylcholine, dopamine, serotonin, and norepinephrine. Sources of boron include fruits, leafy vegetables, nuts, legumes, and fermented beverages.

Iodine: Crucial for thyroid hormone production, iodine indirectly influences brain function. Thyroid hormones play a role in cognitive development and maintenance. Iodized salt, seafood, and dairy products are iodine sources.

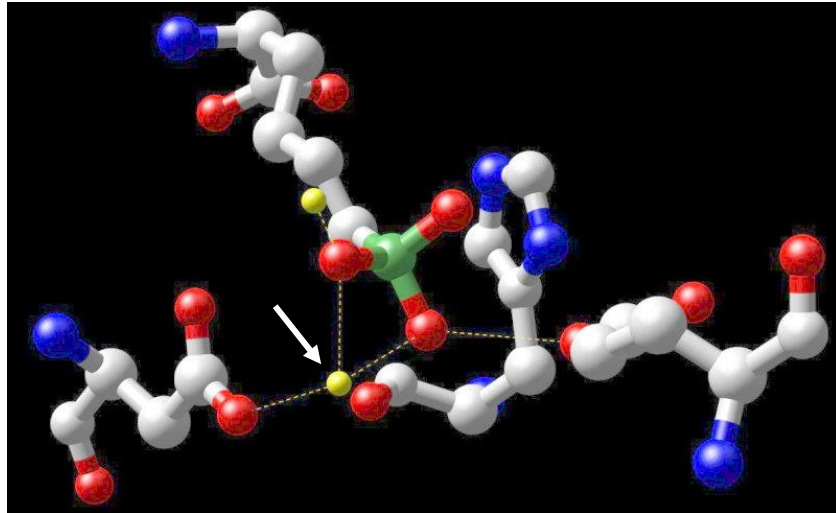
Zinc: This trace mineral is required for the activity of around 100 enzymes. It's integral to protein synthesis, signaling cascades, gene transcription, and NT transport. Zinc deficiency can interfere with proper brain function. Foods rich in zinc include meat, dairy, nuts, and legumes.

Iron: Iron is essential for normal brain function. It's involved in oxygen transport and energy production. Anemia due to iron deficiency can impact cognition. Red meat, poultry, fish, and legumes provide iron.

Magnesium: Necessary for the function of many metabolic enzymes involved in brain health, magnesium also regulates calcium channels related to neurotransmission, learning, and memory. Leafy greens, nuts, seeds, and whole grains are good sources of magnesium.

Manganese: Many classes of enzymes contain manganese cofactors including oxidoreductases, transferases, hydrolases, lyases, isomerases and ligases. Other enzymes containing manganese are arginase and a Mn-containing superoxide dismutase (Mn-SOD). Some reverse transcriptases of many retroviruses (although not lentiviruses such as HIV) contain manganese. Manganese-containing polypeptides are the diphtheria toxin, lectins, and integrins.

The oxygen-evolving complex (**OEC**), containing four atoms of manganese, is a part of photosystem II contained in the thylakoid membranes of chloroplasts. The OEC is responsible for the terminal photooxidation of water during the light reactions of photosynthesis, i.e., it is the catalyst that makes the O₂ produced by plants.



Reactive center of **arginase** with boronic acid inhibitor – the manganese atoms are shown in yellow.

Human health and nutrition: Manganese is an essential human dietary element. It is present as a coenzyme in several biological processes, which include macronutrient metabolism, bone formation, and free radical defense systems. It is a critical component in dozens of proteins and enzymes. The human body contains about 12 mg of manganese, mostly in the bones. The soft tissue remainder is concentrated in the liver and kidneys. In the human brain, the manganese is bound to manganese metalloproteins, most notably **glutamine synthetase** in astrocytes.

Glutamine synthetase (**GS**) (EC 6.3.1.2) is an enzyme that plays an essential role in the metabolism of nitrogen by catalyzing the condensation of glutamate and ammonia to form glutamine:

Glutamate + ATP + NH₃ → Glutamine + ADP + phosphate.

Glutamine is the precursor to Glutamate that is a precursor of GABA.

Glutamine synthetase uses ammonia produced by nitrate reduction, amino acid degradation, and photorespiration. The amide group of glutamate is a nitrogen source for the synthesis of glutamine pathway metabolites.

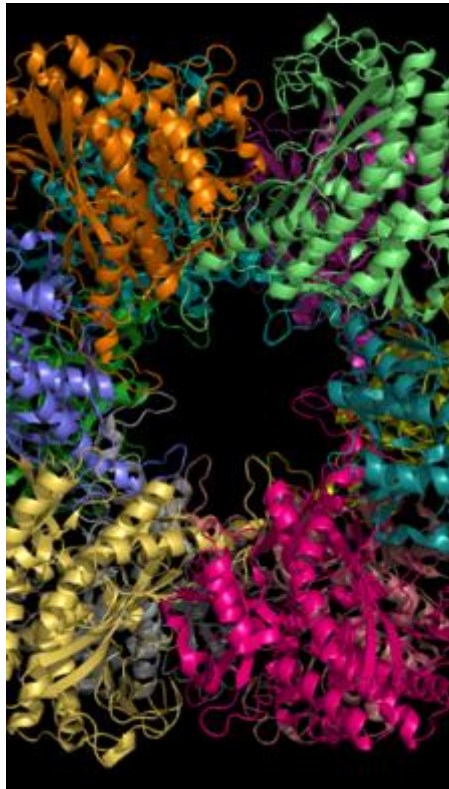
Other reactions may take place via GS:

Competition between ammonium ion and water, their binding affinities, and the concentration of ammonium ion, influences glutamine synthesis

and glutamine hydrolysis. Glutamine is formed if an ammonium ion attacks the acyl-phosphate intermediate, while **glutamate** is remade if water attacks the intermediate. Ammonium ion binds more strongly than water to GS due to electrostatic forces between a cation and a negatively charged pocket. Another possible reaction is upon NH_2OH binding to GS, rather than NH_4^+ , yields γ -glutamylhydroxamate.

Structure of GS

Glutamine synthetase, 12 subunits = Dodecamer:



Glutamine synthetase can be composed of 8, 10, or 12 identical subunits separated into two face-to-face rings. Bacterial GS are dodecamers with 12 active sites between each monomer. Each active site creates a 'tunnel' which is the site of three distinct substrate binding sites: nucleotide, ammonium ion, and amino acid. ATP binds to the top of the bifunnel that opens to the external surface of GS. Glutamate binds at the bottom of the active site. The middle of the bifunnel contains two sites in which divalent cations bind (**Mn⁺²** or **Mg⁺²**). One cation binding site is involved in phosphoryl transfer of ATP to glutamate, while the second stabilizes active GS and helps with the binding of glutamate.

Hydrogen bonding and hydrophobic interactions hold the two rings of GS together. Each subunit possesses a C-terminus and an N-terminus in its sequence. The C-terminus (helical thong) stabilizes the GS structure by inserting into the hydrophobic region of the subunit across in the other ring. The N-terminus is exposed to the solvent. In addition, the central channel is formed via six four-stranded β -sheets composed of anti-parallel loops from the twelve subunits.

Mechanism

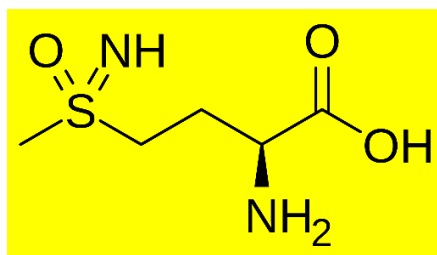
GS catalyzes the ATP-dependent condensation of glutamate with ammonia to yield glutamine. The hydrolysis of ATP drives the first step of a two-part, concerted mechanism. ATP phosphorylates glutamate to form ADP and an acyl-phosphate intermediate, γ -glutamyl phosphate, which reacts with ammonia, forming glutamine and inorganic phosphate. ADP and Pi do not dissociate until ammonia binds and glutamine is released.

ATP binds first to the top of the active site near a cation binding site, while glutamate binds near the second cation binding site at the bottom of the active site. The presence of ADP causes a conformational shift in GS that stabilizes the γ -glutamyl phosphate moiety. Ammonium binds strongly to GS only if the acyl-phosphate intermediate is present. Ammonium, rather than ammonia, binds to GS because the binding site is polar and exposed to solvent. In the second step, **deprotonation** of ammonium allows ammonia to attack the intermediate from its nearby site to form glutamine. Phosphate leaves through the top of the active site, while glutamine leaves through the bottom (between two rings).

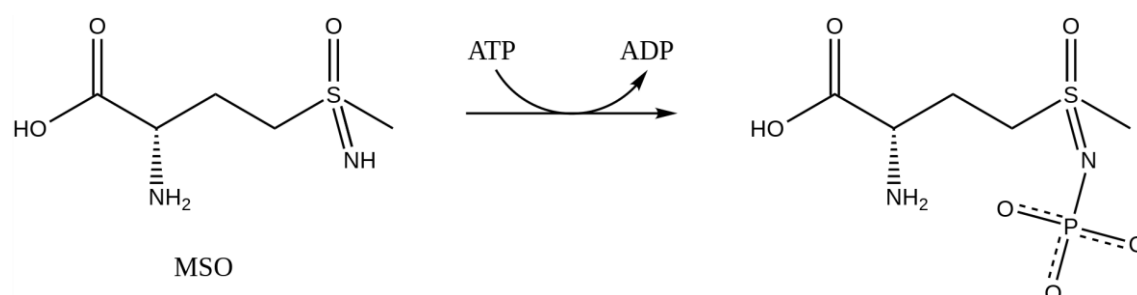
Biological function

GS is present predominantly in the brain, kidneys, and liver. GS in the brain participates in the metabolic regulation of glutamate, the detoxification of brain ammonia, the assimilation of ammonia, **recyclization** of NTs, and termination of NT signals. GS, in the brain, is found primarily in **astrocytes**. Astrocytes protect neurons against excitotoxicity by taking up excess ammonia and glutamate. In hyperammonemic environments (high levels of ammonia), astroglial swelling occurs. Different perspectives have approached the problem of astroglial swelling. One study shows that morphological changes occur

that increase GS expression in glutamatergic areas or other adaptations that alleviates high levels of glutamate and ammonia. Another perspective is that astrocyte swelling is due to glutamine accumulation. To prevent increased levels of cortical glutamate and cortical water content, a recent study has been conducted to prevent GS activity in rats using **MSO**.



Methionine sulfoximine (MSO) is an irreversible glutamine synthetase inhibitor. It is the sulfoximine derivative of methionine with convulsant effects. MSO is composed of two different diastereomers, which are L-S-MSO and L-R-MSO. These affect the longevity of the model mouse for Lou Gehrig's disease. **Overproduction of glutamate results to excitotoxicity, which kills the cell.** Since MSO inhibits glutamate production in the brain, it prevents excitotoxicity. Thus, increasing the longevity of the mice.



Phosphorylation of MSO by glutamine synthetase [GS].

Many different foods contain manganese, but grains, legumes, and black tea tend to be the best sources. Here are few of the most manganese-rich foods across various food groups:

Blackberries (raw): Manganese per 100 grams: 0.646 mg (28% DV).

Black-eyed Peas (cooked) (also known as cowpeas): Manganese per 100 grams: 0.473 mg (21% DV).

Black Tea (brewed): Manganese per 100 grams: 0.219 mg (10% DV).

Calcium: is a vital mineral that plays several essential roles in our bodies:

Bone and Teeth Health: Calcium is most associated with maintaining healthy bones and teeth. Approximately 99% of the body's calcium resides in bones, providing strength and structure. The remaining 1% is distributed in blood, muscles, and other tissues.

Blood Clotting: Calcium is crucial for proper blood clotting. It helps activate clotting factors, preventing excessive bleeding.

Muscle Function: Calcium enables muscle contraction. When nerve signals reach muscles, calcium ions are released, allowing muscles to contract.

Heart Rhythms: Calcium is essential for maintaining normal heart rhythms. It influences the electrical impulses that regulate heartbeats.

To maintain these functions, the body carefully balances calcium levels. When blood calcium drops, the parathyroid hormone signals bones to release calcium into the bloodstream. Simultaneously, it activates **vitamin D** to enhance calcium absorption in the intestines and reduces calcium excretion by the kidneys. Conversely, when calcium levels are sufficient, **calcitonin** lowers blood calcium by inhibiting bone release and promoting kidney excretion.

Food Sources of Calcium:

Dairy: Milk, cheese, and yogurt (cow, goat, sheep).

Fortified Plant-Based Milks: Almond, soy, rice.

Leafy Greens: Collard greens, mustard greens, turnip greens, kale, bok choy, spinach. Other Sources: Beans, nuts, fortified orange juice, winter squash, edamame (young green soybeans), tofu (made with calcium sulfate), canned sardines and salmon (with bones), **almonds & nuts**.

מינרלים – ברזל, אבץ, מגנזיום, מנגן, בורון, יוד, סידן וסלניום

מינרלים הם חלק חשוב מתזונתנו, והם משפיעים על פעילות הגוף בצורה משמעותית.

ברזל: חיוני לייצור ההמוגלובין בדם, שמסייע להובלת החמצן. מקורות טובים לברזל הם בבשר בקר, דגים, עוף, דגנים מלאים וירקות כהים.

אבץ: חשוב למערכת החיסון, הגירוי העצבי, וגם לתפקוד תקין של כל התאים בגוף. מקורות טובים לאבץ הם בבשר, דגים, גבינות, גרעינים ופול.

מגנזיום: חיוני לשמירה על מערכת העצבים, לשרירים, ולפעילות הלב. מקורות טובים למגנזיום הם בגרעינים, דגים, פול, גבינות, וגם בקקאו.

מנגן: חיוני למערכת העצבים, לתפקוד הלב, ולשמירה על רמות סוכר בדם. מקורות טובים למנגן הם בגרעינים, דגים, פול, ושקדים.

סלניום: סלניום הוא יסוד קורט החיוני לגוף בכמויות קטנות, ועלול להיות רעיל בכמויות גבוהות. הוא מהווה מרכיב של חומצות האמינו הלא שגרתיות selenomethionine-ו selenocysteine. תכולת גוף האדם היא של 13-20 מיליגרם של סלניום. הגוף זקוק לסלניום לתפקודם של מספר אנזימים התלויים בסלניום, הידועים כ-selenoproteins, שבמהלך הסינתזה שלהם מוחדר selenocysteine לאתר הקטליטי של האנזימים האלה. עד היום זוהו לפחות 25 סלנו-פרוטאינים כאלה, שחלקם פועלים בתחומי הרבייה, חילוף החומרים של בלוטת התריס, סינתזת DNA, והגנה מפני נזק חמצוני בגוף על ידי היות סלניום קו-פקטור בפעילות המחזרת של אנזימים נוגדי חמצון כגון glutathione peroxidases, ושל צורות אחדות של thioredoxin reductase. פעילותו נוגדת החמצון של סלניום בולטת בעיקר בשילוב עם ויטמין E. סלניום חיוני לתפקוד תקין של מערכת העצבים.

מקורות המזון העשירים ביותר בסלניום הם מזון מהים ובשר מאיברי בקר, כאשר בשר ממקור שריר עשיר פחות ביסוד זה. מקורות נוספים הם מוצרי עוף, ביצים, מוצרי חלב וגבינות, דגנים וגרעינים שונים. סלניום ממי שתייה אינו משמעותי ברוב האזורים הגיאוגרפיים. רמת הסלניום בירקות תלויה באחוז יסוד זה בקרקע המקומית, כמו בחומציות הקרקע, כמות החומר האורגני בקרקע, והאם הסלניום בקרקע זו נגיש לספיגה על ידי שורשי הצמחים. אפילו אגוזי ברזיל יכולים להראות ואריביליות של עד פי-10 ברמת סלניום שלהם, בתלות במיקום של גידולם. פירות וירקות נחשבים כמקור דל יחסית של סלניום, כמו גם שתיית מים ממקורות מקומיים באזורי עולם רבים. בירקות ופירות אורגניים נמצאים ריכוזים גבוהים יותר של סלניום בהשוואה לירקות ופירות רגילים.

הדעיכה ברמות סלניום בפלזמה עם הגיל, העלתה את האפשרות שמא יש קשר בין רמות מופחתות של סלניום והתפקוד המוחי, בעיקר בהקשר של הירידה הנובעת בפעילות נוגדת החמצון של הסלניום. התוצאות של מחקרים תצפיתיים דו-משמעיות. במחקרים בהם נבחנו אנשים עם רמת סלניום נמוכה בבסיס המחקר, הראו שאלה יותר חשופים לדעיכה קוגניטיבית במרוצת הזמן. אם כי לא בהכרח שאנשים אלה היו ברמות חסר מובהקות של יסוד זה.

חוקרים בצרפת בחנו את האפשרות שנטילת סלניום מפחיתה דעיכה קוגניטיבית בקשישים. מחקר היקף של 4,447 משתתפים בני 45-60 שנה, מצא שצריכה יומית משך 8 שנים של 120 מיליגרם של חומצה אסקורבית, 30

מיליגרם ויטמין E, וכן 6 מיליגרם בטא קרוטן, 20 מיליגרם אבץ, ו-100 מיקרוגרם סלניום, הביאה 6 שנים לאחר סיום נטילת תוספים אלה לרמת זיכרון אפיזודי גבוהה יותר ולכושר ביטוי מילולי עשיר יותר, בהשוואה לצורכי פלצבו.

סידן: הוא המינרל השכיח ביותר בגוף האדם, אשר זקוק לו לתפקודים רבים, בהם בניית עצמות ושיניים ושמירה עליהן (בעיקר בגיל הילדות ובגיל ההתבגרות), קרישת דם, **העברת דחפים עצביים**, כיווץ שרירים, ויסות קצב הלב, שמירה על בריאות הציפורניים והעור ושחרור הורמונים ואנזימים המשפיעים כמעט על כל תפקוד בגוף האדם. כדי להיספג טוב זקוק הסידן זקוק לויטמין D. כ-99% מהסידן בגוף מאוחסנים בעצמות ובשיניים, 1% הנותרים נמצאים בדם, בשרירים וברקמות אחרות.

הגוף מקבל את הסידן הדרוש לו בשתי דרכים: האחת היא אכילת מזונות המכילים סידן, והשנייה היא משיכה ממאגרי הסידן בגוף, שנמצאים בעיקר בעצמות, כלומר, אם לא מגיע מספיק סידן אל הגוף, הגוף ייקח סידן מהעצמות כדי לכסות על המחסור, מצב שלאורך זמן עלול לגרום לדלדול של העצם, לכן חשוב להקפיד על צריכת סידן טובה. ריכוז הסידן בגוף נוטה לרדת ככל שאנו מתבגרים, מכיוון שהסידן משתחרר מהגוף דרך זיעה, תאי עור ופסולת. בנוסף לכך, ספיגת הסידן אצל נשים נוטה לרדת ככל שהן מתבגרות, בגלל ירידה ברמות האסטרוגן, ולכן הן גם בסיכון גבוה יותר לאוסטאופורוזיס, בריחת סידן. ספיגת הסידן יכולה להשתנות בהתאם לגזע, מין וגיל.

קצובת הסידן המומלצת לילדים היא 700-1,000 מ"ג ביום, למתבגרים – 1,300 מ"ג ביום, לגברים בגילי 19-70 ולנשים לנשים בגילי 19-50 – 1,000 מ"ג ביום, לנשים מגיל 51 ולגברים מגיל 71 – 1,200 מ"ג סידן ביום.

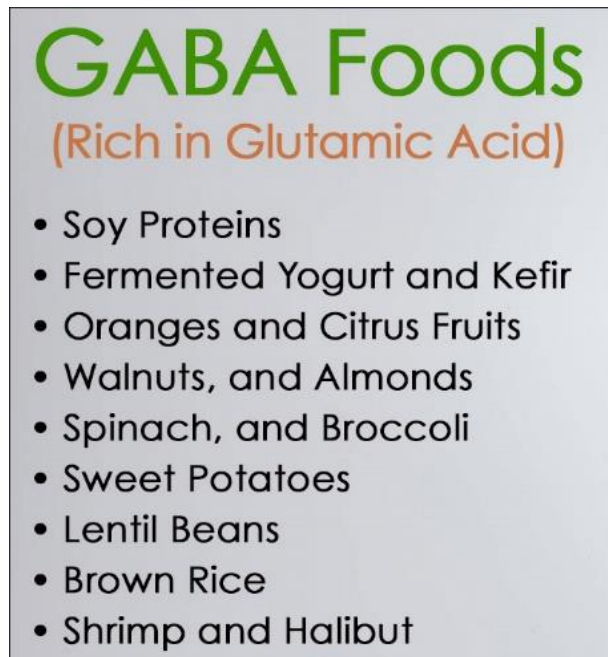
מזונות עשירים בסידן: המקורות הזמינים ביותר מהחי והעשירים בסידן הם חלב ומוצריו, דוגמת גבינה, אשל, שמנת ויוגורט. מקור טוב נוסף הם דגים עם עצמות רכות שאפשר לאכול אותן, כמו סרדינים, טונה וסלמון.

באגף הצומח ישנו מגוון רחב של מוצרים עשירים בסידן – שומשום וטחינה, טופו, פרג, אצות ים, מולסה, עשב חיטה, תה שחור, חרובים, אגוזים וזרעים, כולל פיסטוק חלבי, שקדים ואגוזי לוז, שעועית, תאנים, ברוקולי, תרד, קייל וכרוב סיני.

כדאי לכל אדם להקפיד על **תזונה מאוזנת** ולצרוך מגוון מזונות (בעיקר מגדול אורגני) כדי לספק לגוף את המינרלים החיוניים. כדי לטפל בתסמיני גמילה מ-THC אשר גורמים לירידה בתיאבון ובצריכת המזון.

במטרה למנוע חסרים במינרלים וויטמינים במהלך הגמילה מקנביס ניתן לצרוך בקביעות תוספים כ-"CENTRUM" סילבר" של "ניאופרם" (לבני 50 ומעלה).

מזונות עשירים בגלוטמט (חומר המוצא לגאבא)



מקורות תזונתיים לגלוטמין (חומר המוצא לגלוטמט)

L-Glutamine is an amazing amino acid and a favorite fuel source for your intestinal lining. So, if you're looking to further support your gut health, you've probably been trying to work out which foods contain high amounts of glutamine.

Protein-rich foods like chicken, beef and eggs contain a lot of Glutamine.

Foods high in glutamine: Beef, Chicken, Fish, Milk, Cheese, Eggs, Nuts, Beans, Cabbage, Spinach, & Parsley.

Exercise Regularly to Increase GABA Naturally

Cardiovascular exercise has shown to increase GABA levels. Running, jogging, hiking or walking at least four times a week, at whatever intensity you can manage, will help to manage weight and energy.

In addition, the GABA increasing effect tends to lessen anxiety, improve sleep, and create a better overall mood. This is one reason why so many mental health programs promote exercise as a way of managing stress and anxiety. Set reasonable exercise goals, especially in the beginning, and as they get easier, slowly increase the intensity.

Practice Yoga

A session of yoga is an excellent way to cool down, stretch and boost GABA production after some cardiovascular exercise.

Research has shown that holding the posture sequences involved in yoga can have a beneficial effect on mood and anxiety because of GABA activation. There are quite a few online yoga resources for beginners and those who are already more advanced in the practice.

Practice Meditation & Mindfulness

Regular meditation and mindfulness are ways to boost GABA production through relaxation and deep breathing.

Simply find a quiet, peaceful spot at home or in another relaxing space. Get in a comfortable sitting position, close your eyes and practice inhaling through the nose for a five count. Hold it for a second or two and exhale through the mouth for the same amount of time. Carve out ten minutes each day, even if it's before school or work, to meditate and breathe. Not only does it boost GABA, but it also helps to clear the mind and improve focus when you need it the most.

These natural options will also work for those who regularly take medications for anxiety or stress to complement the prescriptions.

If the natural methods prove to be effective, there's always a possibility that they will serve as a replacement for prescription drugs if GABA production increases to healthier levels.

Prolonged cannabinoid exposure alters GABA(A) receptor mediated synaptic function in cultured hippocampal neurons.

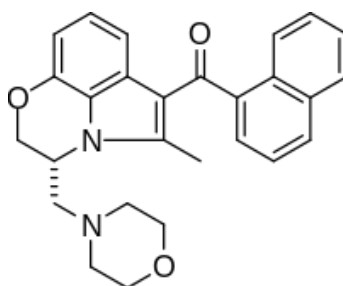
Laxmikant S Deshpande, Robert E Blair, Robert J DeLorenzo.

Exp Neurol. **2011** Jun;229(2):264-73.

Developing cannabinoid-based medication along with marijuana's recreational use makes it important to investigate molecular adaptations the endocannabinoid system [ECS] undergoes following prolonged use and withdrawal. Repeated cannabinoid administration results in development of **tolerance** and produces withdrawal symptoms that may

include seizures. Here we employed electrophysiological and immunochemical techniques to investigate the effects of prolonged CB1 receptor agonist exposure on cultured hippocampal neurons. Approximately 60% of CB1 receptors **colocalize** to GABAergic terminals in hippocampal cultures. Prolonged treatment with the cannabinomimetic WIN 55,212-2 (+WIN, 1 μ M, 24 h) caused profound CB1 receptor downregulation accompanied by neuronal hyperexcitability. Furthermore, prolonged +WIN treatment resulted in increased GABA release as indicated by increased mIPSC frequency, a diminished GABAergic inhibition as indicated by reduction in mIPSC amplitude and a reduction in GABA(A) channel number. Additionally, surface staining for the GABA(A) β (2/3) receptor subunits was decreased, while no changes in staining for the presynaptic vesicular GABA transporter were observed, indicating that GABAergic terminals remained intact. These findings demonstrate that agonist-induced downregulation of the CB1 receptor in hippocampal cultures results in neuronal hyperexcitability that may be attributed, in part, to alterations in both presynaptic GABA release mechanisms and postsynaptic GABA(A) receptor function demonstrating a novel role for cannabinoid-dependent presynaptic control of neuronal transmission.

WIN 55,212-2 is a chemical described as an aminoalkylindole derivative, which produces effects like those of cannabinoids such as tetrahydrocannabinol (THC) but has an entirely different chemical structure.



WIN 55,212-2 is a potent cannabinoid receptor agonist that has been found to be a potent analgesic in a rat model of neuropathic pain. It activates p42 and p44 MAP kinase via receptor-mediated signaling.

At 5 μ M WIN 55,212-2 inhibits ATP production in sperm in a CB1 receptor-dependent fashion.

WIN 55,212-2, along with **HU-210**, JWH-018 & JWH-133 (synthetic CBs) may prevent the inflammation caused by amyloid beta proteins involved in Alzheimer's disease, in addition to preventing cognitive impairment and loss of neuronal markers. This **anti-inflammatory action** is induced through agonist action at cannabinoid receptors, which prevents microglial activation that elicits the inflammation.

WIN 55,212-2 is a full agonist at the CB1 cannabinoid receptor ($K_i = 1.9$ nM) and has much higher affinity than THC ($K_i = 41$ nM) for this receptor. WIN 55,212-2 is also an agonist of the PPAR α and PPAR γ nuclear receptors. WIN 55,212-2 reduces voluntary wheel running in laboratory mice, but with effects that depend on both genetic background and sex.

In the United States, all CB1 receptor agonists of the 3-(1-naphthoyl)indole class such as WIN 55,212-2 are Schedule I Controlled Substances. WIN 55,212-2 is illegal in the UK.

WIN 55,212-2 is also a CB2 receptor agonist and thereby, like other cannabinoid CB2 agonists, found to significantly improve cardiac recovery after ischaemia/reperfusion (I/R) in the hearts of diabetic fatty rats, by restoring coronary perfusion pressure and heart rate to pre-ischaemic levels, by the restoration of the inducible nitric oxide synthase (**iNOS**)/endothelial nitric oxide synthase (**eNOS**) cardiac equilibrium.

Mechanisms of Cannabinoid Inhibition of GABAA Synaptic Transmission in the Hippocampus.

Alexander F. Hoffman and Carl R. Lupica.

Journal of Neuroscience 1 April **2000**, 20 (7) 2470-2479.

The localization of cannabinoid (CB) receptors to GABAergic interneurons in the hippocampus indicates that CBs may modulate GABAergic function and thereby mediate some of the disruptive effects of marijuana on spatial memory and sensory processing. To investigate the possible mechanisms through which CB receptors may modulate GABAergic neurotransmission in the hippocampus, whole-cell voltage-clamp recordings were performed on CA1 pyramidal neurons in rat brain slices. Stimulus-evoked GABAA receptor-mediated IPSCs were **reduced** in a concentration-dependent manner by the CB receptor agonist WIN

55,212–2 (EC50 of 138 nm). This effect was blocked by the CB1 receptor antagonist SR141716A (1 μ m) but not by the opioid antagonist naloxone. In contrast, evoked GABAB-mediated inhibiting postsynaptic potential [IPSCs] were **insensitive** to the CB agonist. WIN 55,212–2 also reduced the frequency of spontaneous, action potential-dependent IPSCs (sIPSCs), without altering action potential-independent **miniature** IPSCs (mIPSCs), measured while sodium channels were blocked by tetrodotoxin (TTX). Blockade of **voltage-dependent calcium channels (VDCCs)** by cadmium also eliminated the effect of WIN 55,212–2 on sIPSCs. Depolarization of inhibitory terminals with elevated extracellular potassium caused a large increase in the frequency of mIPSCs that was inhibited by both cadmium and WIN 55,212–2. The presynaptic effect of WIN 55,212–2 was also investigated using the potassium channel blockers barium and 4-aminopyridine. Neither of these agents significantly altered the effect of WIN 55,212–2 on evoked IPSCs. Together, these data suggest that presynaptic CB1 receptors reduce GABAA- but not GABAB-mediated synaptic inhibition of CA1 pyramidal neurons by inhibiting VDCCs located on inhibitory nerve terminals.

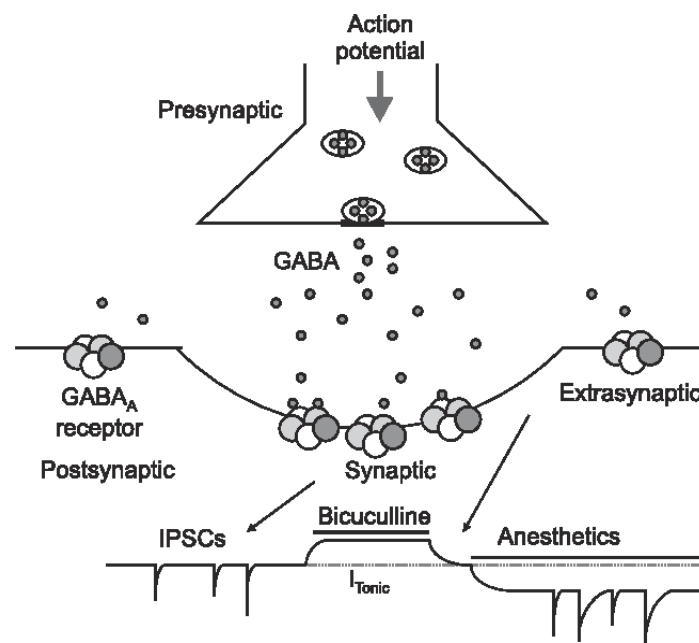
Pyramidal neurons in area CA1 of the hippocampus receive both excitatory and inhibitory inputs from intrinsic and extrinsic sources, and they communicate with various cortical and limbic regions. Several recent studies have addressed the role of CB1 receptors in modulating excitatory synaptic transmission in the hippocampus. Thus, presynaptic inhibition of glutamate release onto CA1 pyramidal neurons by CBs has been described previously, and it has been suggested that this occurs through the inhibition of voltage dependent **Ca²⁺ channels (VDCCs)** of the N and P/Q classes.

Voltage-gated calcium channels (VGCCs), also known as voltage-dependent calcium channels (VDCCs), are a group of voltage-gated ion channels found in the membrane of excitable cells (e.g., muscle, glial cells, neurons, etc.) with a **permeability to the calcium ion Ca²⁺**. These channels are slightly permeable to sodium ions, so they are also called Ca²⁺–Na⁺ channels, but their permeability to calcium is about 1000-fold greater than to sodium under normal physiological conditions.

At physiologic or resting membrane potential, VGCCs are normally closed. They are activated at depolarized membrane potentials, and this

is the source of the "voltage-gated" epithet. The concentration of calcium (**Ca²⁺** ions) is normally several thousand times higher outside the cell than inside. Activation of VGCCs allows a Ca²⁺ **influx** into the cell, which, depending on the cell type, results in activation of calcium-sensitive potassium channels, muscular contraction, excitation of neurons, up-regulation of gene expression, or release of hormones or neurotransmitters. VGCCs have been immunolocalized in the zona glomerulosa of normal and hyperplastic human adrenal, as well as in aldosterone-producing adenomas, and in the latter T-type VGCCs correlated with plasma aldosterone levels of patients. Excessive activation of VGCCs is a major component of excitotoxicity, as severely elevated levels of intracellular calcium activates enzymes which, at high enough levels, can degrade essential cellular structures.

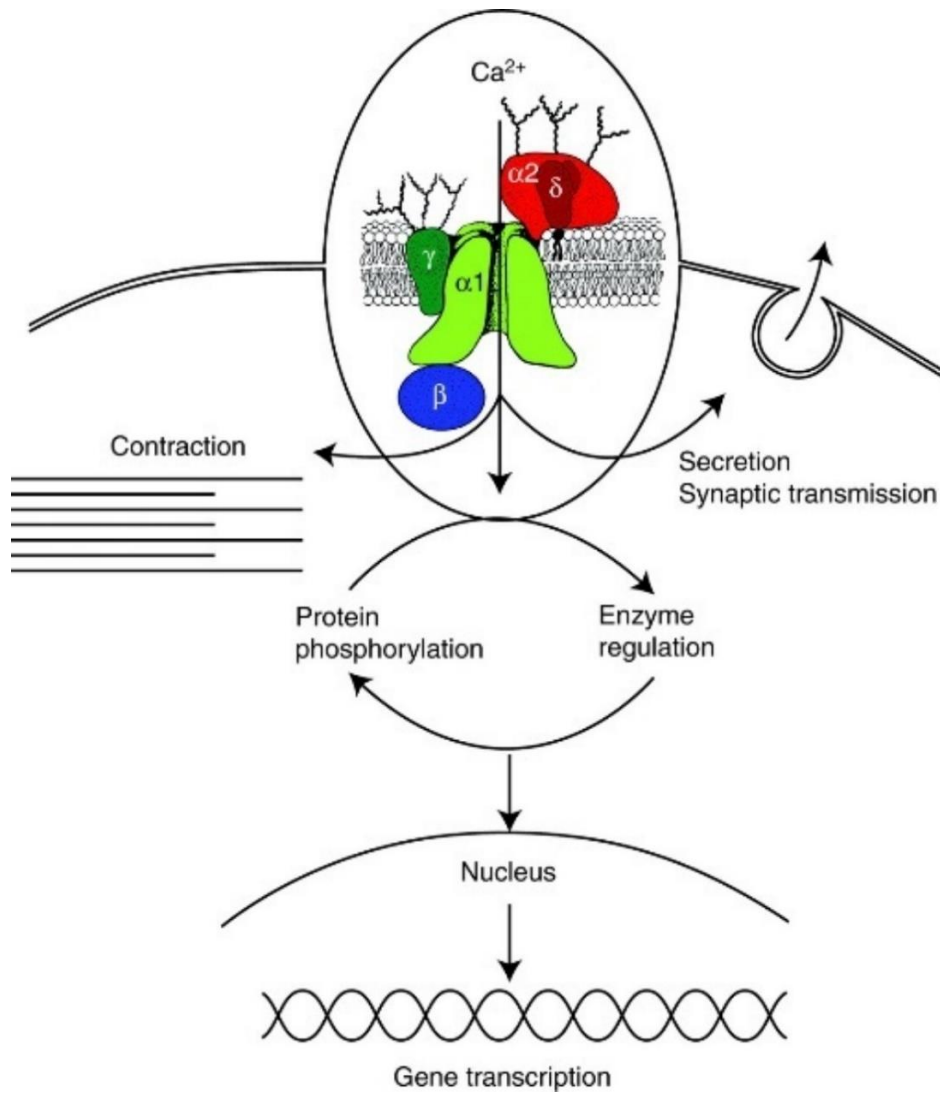
Structure: Voltage-gated calcium channels are formed as a complex of several different subunits: $\alpha 1$, $\alpha 2\delta$, $\beta 1-4$, and γ . The $\alpha 1$ subunit forms the ion-conducting **pore** while the associated subunits have several functions including modulation of gating.



Synaptic and extra-synaptic activation of GABA_A receptors. Action potential dependent release of GABA into the synaptic cleft transiently activates GABA_A receptors in the postsynaptic membrane. This generates **inhibitory postsynaptic currents (IPSCs)**. Extra-synaptic GABA_A receptors are activated by low concentrations of GABA in the extracellular space. These receptors have low desensitization rates and

can produce a tonic current. The tonic current is revealed by application of a GABAA antagonist, Bicuculline, which inhibits the current. Many general anesthetics enhance the tonic current at clinically relevant concentrations. I_{Tonic} represents the amplitude of the steady state current.

Calcium channel



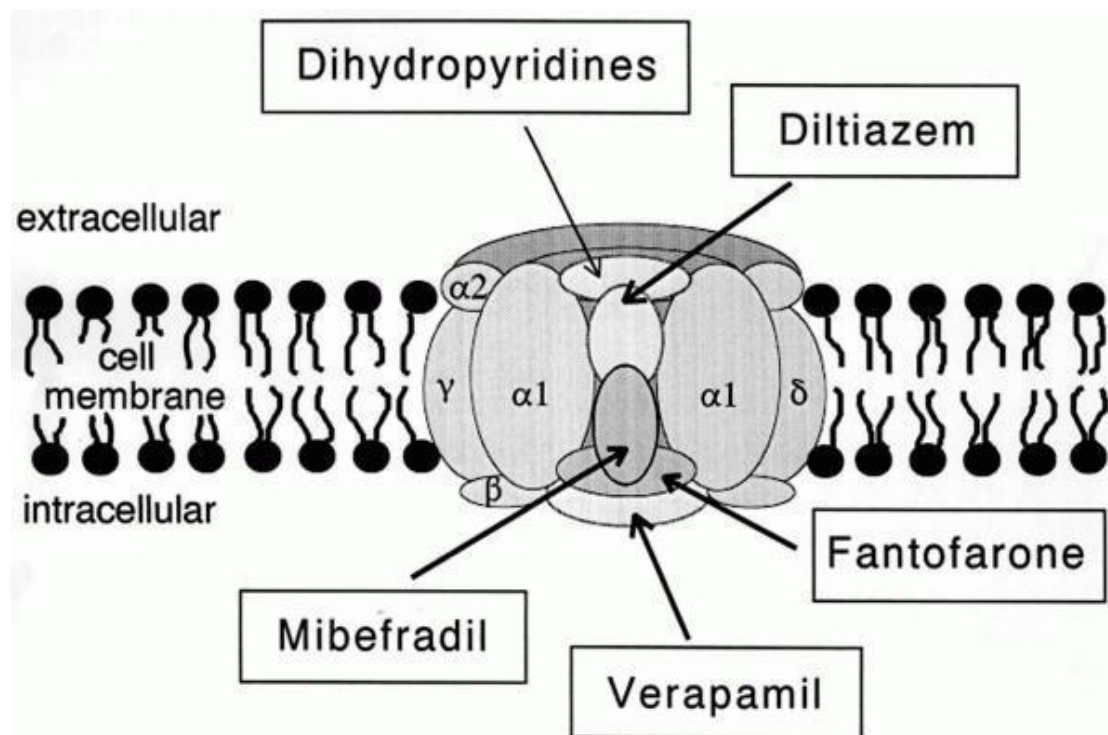
A **calcium channel** is an ion channel which shows selective permeability to calcium ions. It is sometimes synonymous with voltage-gated calcium channel, which are a type of calcium channel regulated by changes in membrane potential. Some calcium channels are regulated by the binding of a ligand. Other calcium channels can also be regulated by both voltage and ligands to provide precise control over ion flow. Some cation

channels allow calcium as well as other cations to pass through the membrane.

Calcium channels can participate in the creation of action potentials across cell membranes. Calcium channels can also be used to release calcium ions as second messengers within the cell, affecting downstream signaling pathways.

L-type calcium channel blockers are used to treat hypertension. In most areas of the body, depolarization is mediated by sodium influx into a cell; changing the calcium permeability has little effect on action potentials. However, in many smooth muscle tissues, depolarization is mediated primarily by calcium **influx** into the cell. L-type calcium channel blockers selectively inhibit these action potentials in smooth muscle which leads to dilation of blood vessels; this in turn corrects hypertension.

T-type calcium channel blockers are used to treat epilepsy. Increased calcium conductance in the neurons leads to increased depolarization and excitability. This leads to a greater predisposition to epileptic episodes. Calcium channel blockers reduce the neuronal calcium conductance and reduce the likelihood of experiencing epileptic attacks.



Depiction of binding sites of various antagonistic drugs in the L-type calcium channel.

Although CB1-mediated inhibition of GABAergic synaptic transmission has been demonstrated in the basal ganglia and medulla, similar studies have not been performed in the hippocampus. The largest GABAergic input to CA1 pyramidal neurons is derived from a diverse network of intrinsic interneurons. Although these interneurons represent only a small fraction (~10%) of the total hippocampal neuronal population, each interneuron forms multiple synapses onto its cellular targets.

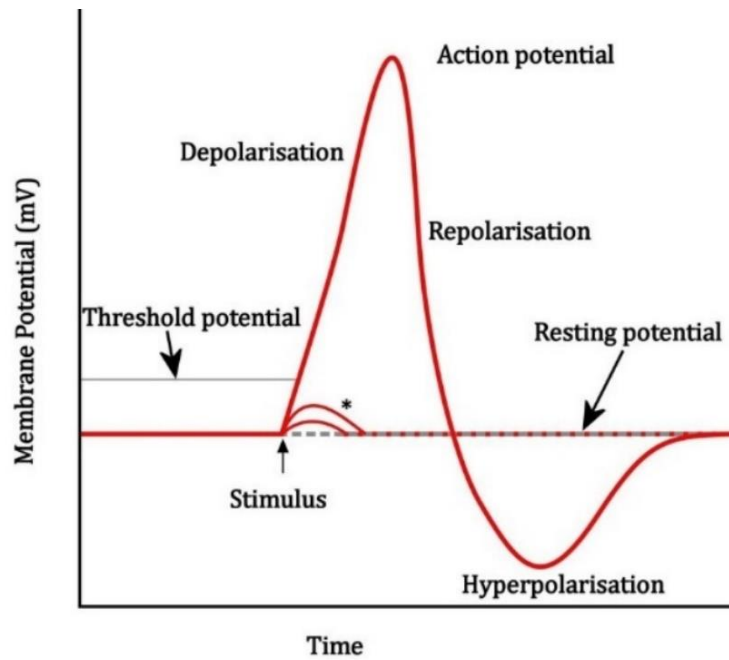
In this way, the release of GABA by interneurons provides a means to coordinate pyramidal cell activity and hippocampal output. The transmitter released from the interneurons onto pyramidal cells can interact with either GABAA or GABAB receptors, generating **fast IPSCs** mediated by the **activation of Cl⁻ channels** or **slow IPSCs** mediated by the **activation of K⁺ channels**, respectively.

CB1 receptors are located on the axon terminals of a specific subpopulation of cholecystinin-immunoreactive interneurons. **CB1 receptor activation reduced [3H]GABA release**. However, recent studies did not determine whether CB1 receptors inhibited synaptic GABA release, nor did it identify the mechanism(s) involved in this modulation. Several potential mechanisms may mediate CB modulation of GABAergic transmission. For example, the inhibition of calcium channels VDCCs, the activation of voltage-dependent K⁺ channels (VDKCs) and voltage-independent K⁺ channels, the inhibition of GABA uptake, or the activation of endogenous opioid pathways.

The effects of CB1 receptor activation on GABAA- and GABAB-mediated synaptic transmission in the hippocampus was studied, and the potential mechanisms involved in this modulation were examined. CB1 receptor activation inhibits GABAA- but not GABAB-mediated IPSCs through a **presynaptic mechanism** that likely involves the **inhibition of VDCCs (Ca²⁺ channels)**.

Action Potential - פוטנציאל הפעולה של קרומיות ניורונים

An action potential is a fundamental unit of communication between neurons. It occurs when the sum of all excitatory and inhibitory inputs causes the neuron's membrane potential to reach approximately **-50 mV**, a value known as the action potential threshold.



Action Potential (AP): An AP allows a nerve cell to transmit an electrical signal down its axon toward other cells. This signal prompts a response, such as muscle contraction or sensory perception. During an AP, there is a rapid rise and fall in voltage across the cellular membrane. This voltage change enables nerve and muscle cell signaling and response.

Inhibitory Postsynaptic Potentials (IPSPs):

IPSPs are a type of synaptic potential that make a postsynaptic neuron less likely to generate an action potential. When inhibitory presynaptic neurons release neurotransmitters [NTs] (such as GABA or glycine), these NTs bind to postsynaptic receptors. This binding induces a change in the permeability of the postsynaptic neuronal membrane to specific ions, resulting in hyperpolarization. Hyperpolarization makes it less likely for the postsynaptic membrane to depolarize sufficiently and generate an action potential. In other words, IPSPs tend to keep the membrane potential more negative than the action potential threshold.

Excitatory Postsynaptic Potentials (EPSPs):

The opposite of IPSPs, EPSPs are synaptic potentials that make a postsynaptic neuron more likely to generate an action potential.

Excitatory synapses induce the opening of cationic channels, leading to depolarization of the cell. EPSPs contribute to the overall membrane potential, pushing it closer to the action potential threshold.

In summary, while EPSPs promote action potentials, IPSPs act as inhibitory signals, maintaining a balance in neural communication. Neurons integrate both types of signals to determine whether an action potential occurs at the postsynaptic membrane.

Mutations of the *CACNA1C* gene, with a single-nucleotide polymorphism (SNP) in the third intron of the Cav1.2 gene, are associated with a variant of long QT syndrome called Timothy & Brugada syndromes. Large-scale genetic analyses have shown the possibility that *CACNA1C* is associated with bipolar disorder and with schizophrenia. Also, a *CACNA1C* risk allele has been associated to a disruption in brain connectivity in patients with bipolar disorder, while only to a minor degree, in their unaffected relatives or healthy controls.

ההשפעה של סמים על מוח האדם – תלויה בתורשה האישית.

Clinical management of cannabis withdrawal

Addiction. 2022 Jul; 117(7): 2075–2095.

Jason P., Daniel Stjepanović., Alan J. Budney., Bernard Le Foll, and Wayne D. Hall.

Background

Cannabis withdrawal is a well-characterized phenomenon that occurs in approximately **half** of regular and dependent cannabis users after abrupt cessation or significant reductions in cannabis products that contain Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). This review describes the diagnosis, prevalence, course and management of cannabis withdrawal and highlights opportunities for future clinical research.

Results

Symptom onset typically occurs 24–48 hours after cessation and most symptoms generally peak at days 2–6, with some symptoms lasting up to 3 weeks or more in heavy cannabis users. The most common features of cannabis withdrawal are anxiety, irritability, anger or aggression, disturbed sleep/dreaming, depressed mood and loss of appetite. Less common physical symptoms include chills, headaches, physical tension, sweating and stomach pain. Despite limited empirical evidence,

supportive counselling and psychoeducation are the first-line approaches in the management of cannabis withdrawal. There are **no medications** currently approved specifically for **medically assisted withdrawal (MAW)**. Medications have been used to manage short-term symptoms (e.g. anxiety, sleep, nausea). Several promising pharmacological agents have been examined in controlled trials, but these have been underpowered and positive findings not reliably replicated. Some (e.g. cannabis agonists) are used 'off-label' in clinical practice. **Inpatient admission for MAW** may be clinically indicated for patients who have significant comorbid mental health disorders and polysubstance use to avoid severe complications.

Conclusions

The clinical significance of cannabis withdrawal is that its symptoms may precipitate **relapse to cannabis use**. Complicated withdrawal may occur in people with concurrent mental health and polysubstance use.

DEPENDENCE, WITHDRAWAL STATES AND CLINICAL MANAGEMENT

Cannabis withdrawal refers to symptoms that occur after abrupt cessation or significant reductions in the use of cannabis products containing Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), the main psychoactive component in cannabis. These symptoms occur most often in regular and heavy cannabis users and the most common symptoms are anxiety, irritability, anger or aggression, disturbed sleep/dreaming, depressed mood and loss of appetite. Less commonly reported physical symptoms include chills, headaches, physical tension, sweating and stomach pain. Cessation of short-term cannabidiol (**CBD**), a non-psychoactive cannabinoid, does **not** appear to result in withdrawal.

Symptom onset typically occurs 24–48 hours after cessation and most symptoms generally peak at days 2–6. The duration and severity of cannabis withdrawal is associated with the amount of cannabis consumed before cessation but can vary considerably. In heavy users, withdrawal symptoms can occur for up to 2–3 weeks or longer.

A meta-analysis pooling studies of more than 20,000 regular and dependent cannabis users estimated that **47%** of individuals reported cannabis withdrawal measured by standardized scales. The prevalence in

community samples was 17%, increasing to 54% in **outpatient** samples and 87% in **inpatients**.

The prevalence of cannabis withdrawal symptoms is higher in users with a history of daily cannabis use, concurrent cannabis and tobacco use and other substance use disorders.

Objectives of management

Cannabis withdrawal does not carry a high risk of severe adverse outcomes. The presence of medical or psychiatric comorbidities such as polysubstance use and dependence may result in more severe complications and symptoms of cannabis withdrawal, necessitating additional management. The clinical significance of cannabis withdrawal is that it may undermine abstinence by precipitating a relapse to cannabis use which immediately relieves these symptoms. Irritability and mood effects can also negatively impact personal relationships and work productivity.

Synthetic cannabinoids (SCBs) are classed as new psychoactive substances [NPSs] and are made in clandestine laboratories. Unlike cannabis, SCBs are a heterogeneous group that may contain multiple, typically synthetic compounds with broad structural diversity. SCBs can be 2–100 times more potent than THC, are more likely to result in problematic use and faster development of tolerance and potentially result in more severe withdrawal than natural cannabis. Their mechanisms and effects remain poorly understood.

Cannabis dependence

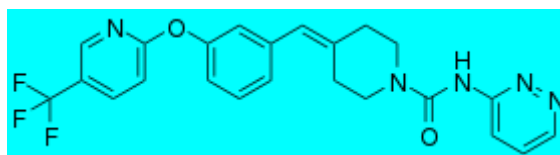
Individuals with **cannabis use disorder (CUD)** generally experience greater severity and duration of cannabis withdrawal symptoms than those without CUD. This is most probably related to the greater frequency and quantity of their cannabis use and their heavier exposure to THC. CUD is characterized by persistent cannabis use despite negative effects on the social functioning and physical or mental health of the user. Two diagnostic systems classify and define the severity of the disorder: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders **(DSM)-5** and International Classification of Diseases **(ICD)-11**. CUD severity is coded in DSM-5 as mild (presence of two to three symptoms), moderate (presence of four to five symptoms) or severe (presence of six

or more symptoms). ICD-11 classifies cannabis use into hazardous cannabis use (potential to cause harm), harmful pattern of cannabis use (causing harm) and cannabis dependence.

Neurobiological evidence

The cannabis plant contains approximately 120 different cannabinoids, the most studied of which are THC and CBD. The body's own endogenous cannabinoids [eCBs] act as partial agonists of the body's CB1 and CB2 receptors, as does THC, whereas CBD acts as an allosteric modulator of these receptors and inhibitor of the activity of the enzyme [FAAH] that metabolizes anandamide. The psychoactive effects of THC are underpinned by its strong affinity for CB1 receptors, which are predominantly distributed within the brain. CB1 antagonists, such as rimonabant, reduce the subjective effects of cannabis, demonstrating the role of CB1 binding in the psychoactive effects of cannabis use. THC has a much lower affinity for the CB2 receptor that is predominantly found in immune cells. CBD has a relatively much lower affinity for either receptor than THC.

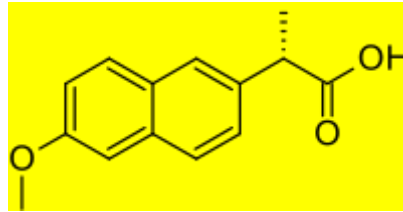
There are endogenous cannabinoid neurotransmitters [NTs] in humans and other animals. The best-characterized are anandamide (**AEA**) and 2-arachidonoylglycerol (**2-AG**). These endocannabinoids [eCBs] are degraded by enzymes that include fatty acid amide hydrolase (**FAAH**) for anandamide and monoacylglycerol lipase (**MAGL**) for 2-AG. THC is metabolized by the enzymes **CYP3A4** and **CYP2C9**. FAAH binding is reduced in chronic and recent cannabis users, and inhibition of FAAH using **PF-04457845** has been shown to reduce cannabis withdrawal.



JZP150 (formerly PF-04457845) is an inhibitor of the enzyme fatty acid amide hydrolase (**FAAH**), with an IC50 of 7.2nM, and both analgesic and anti-inflammatory effects in animal studies comparable to naproxen.

Naproxen, sold under the brand name "Aleve", is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (**NSAID**) used to treat pain, menstrual cramps, inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, gout and fever. It is

taken orally and is available in immediate & delayed release formulations.



Common side effects include dizziness, headache, bruising, allergic reactions, heartburn, and stomach pain. Severe side effects include an increased risk of heart disease, stroke, gastrointestinal bleeding, and stomach ulcers. The heart disease risk may be lower than with other NSAIDs. It is not recommended in people with kidney problems. Use is not recommended in the third trimester of pregnancy.

Naproxen is a nonselective COX inhibitor. As an NSAID, naproxen appears to exert its anti-inflammatory action by reducing the production of inflammatory mediators called **prostaglandins**. It is metabolized by the liver to inactive metabolites.

JZP150 is currently being developed by "Jazz Pharmaceuticals" and is in a Phase 2 trial in the US for PTSD. Patients will be given 0.3 mg orally once per day for up to 12 weeks, or 4.0 mg orally once per day for up to 12 weeks, or a placebo. There is good neurobiological and clinical evidence for a pharmacologically specific cannabis withdrawal syndrome. CB1 antagonists precipitate specific withdrawal symptoms in animal models of cannabis dependence. In human studies, administration of CB1 agonists (THC) blocks or relieves withdrawal symptoms. Neurobiological and clinical studies indicate that symptoms of cannabis withdrawal are consistent with the core symptoms of other substance withdrawal syndromes and reflect neurochemical changes in the **limbic system**.

Withdrawal severity: In most instances, cannabis withdrawal is not severe and does not have a high risk of severe adverse outcomes. Medical or psychiatric comorbidities increase the risk of severity and the requirement for additional management. Cannabis withdrawal severity can be evaluated by a clinical examination of the number and intensity of DSM-5 or ICD-11 cannabis withdrawal features and by administering standardized measures of cannabis withdrawal. Unlike symptoms of

other substance use disorders (**SUDs**), DSM-5 and ICD-11 assess only the presence or absence of cannabis withdrawal symptoms, rather than their severity. The most clinically relevant criterion is the degree of patient distress or impairment in functioning. This can be assessed both subjectively (anxiety, sleep quality) and objectively (weight loss, fever).

The two most widely used cannabis withdrawal scales are the 16-item marijuana withdrawal checklist (**MWC**), a revised version of the original 22-item scale, and the 19-item cannabis withdrawal scale (**CWS**). Both the MWC and CWS were developed before DSM-5. There is considerable overlap of features between DSM-5 and MWC and CWS, but not complete concordance. An adaption of the MWC, the 14-item composite withdrawal scale (**WDS**) corresponds more closely with cannabis withdrawal symptoms described in the DSM-5. By comparison with other substance withdrawal scales (alcohol), there has been limited psychometric validation of the various cannabis withdrawal scales.

Differential diagnosis: Because many cannabis withdrawal symptoms are not specific to cannabis, a differential diagnosis needs to determine if they are better explained by withdrawal from another substance (e.g. tobacco or alcohol) or are symptoms of a comorbid mental disorder.

Polysubstance use: People with a CUD are more likely to use other substances. In nationally representative US surveys, people with a CUD in the past 12 months were six times more likely to have an alcohol use disorder and nine times more likely to have another drug use disorder. Three in four cannabis users seeking treatment for a CUD will have another SUD. Because of the high prevalence of comorbid substance use and dependence, it is important to know if the patient only wants to cease cannabis use, or some or all the substances that they use. In outpatient settings the patient may prefer to continue to use other substances. There are insufficient studies to decide whether it is better to withdraw from multiple substances sequentially or concurrently. In an inpatient setting, all non-prescribed substances are usually stopped.

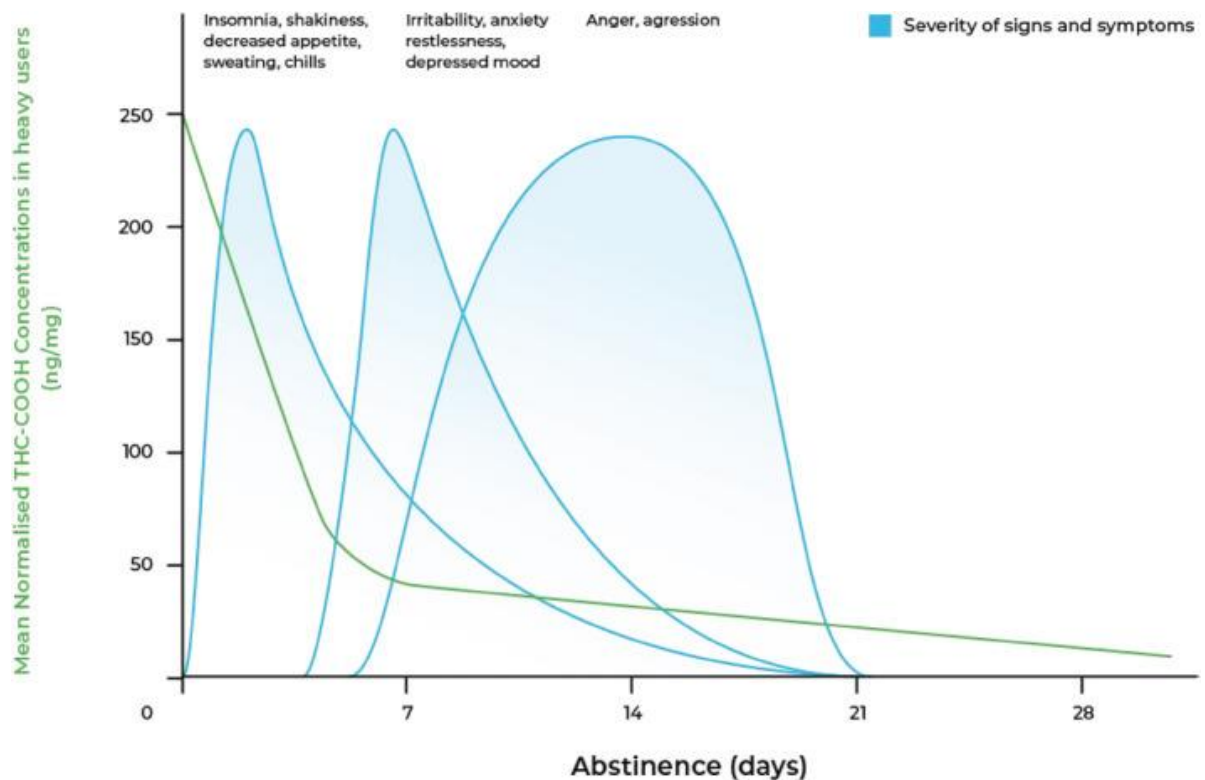
Withdrawal from other substances can produce similar symptoms to cannabis withdrawal. For example, opiate and alcohol withdrawal can produce irritability, anger or aggressive behavior, shakiness, insomnia, restlessness, anxiety, depressed or dysphoric mood, decreased appetite and weight loss, headache, sweating or chills, abdominal cramps and

muscle aches. In the case of alcohol withdrawal delirium tremens, this is a medical emergency. A key tool in a differential diagnosis is the cessation of cannabis use with 24–48 hours of onset and an improvement in symptoms after 4–7 days of abstinence, with careful assessment of other substance use and abstinence patterns.

We know little about interactions between the effects of cannabis and other drugs, but polysubstance use may increase the severity of withdrawal. Cannabinoid receptors are major targets, directly or indirectly, for many drugs of abuse including prescription analgesics, but interactions between these drugs are poorly understood. Additive intoxication and withdrawal effects may occur when cannabis is combined with CNS depressants such as alcohol and opioids (e.g. drowsiness, ataxia) and some benzodiazepines or new psychoactive substances. Patients who co-use tobacco and cannabis report more withdrawal symptoms than those who use cannabis without tobacco.

Psychiatric comorbidity: There is a well-documented dose–response relationship between the level of cannabis use, CUD and psychiatric comorbidity. A differential diagnosis therefore requires assessment of concurrent mental health disorders, symptoms of which may be exacerbated by or mimic cannabis withdrawal. In a national stratified Australian sample, 70% of adults who met CUD criteria in the past year had at least one other psychiatric disorder. In US national surveys, having a CUD in the past 12 months is associated with increased risk of post-traumatic stress disorder [PTSD; odds ratio (OR) = 4.3], personality disorder (OR = 4.8), mood disorders (OR = 3.8) and anxiety disorders (OR = 2.8). Heavy cannabis use increases psychosis risk, and cannabis use worsens symptoms of schizophrenia.

Typical course of cannabis withdrawal



ניתן להבחין בשלוש תקופות של עלייה בחומרת תסמיני הגמילה במהלך ההתנזרות מ-THC. הראשונה בשתי היממות הראשונות, השנייה אחרי שבוע והשלישית אחרי שבועיים עד שלושה שבועות.

Typical urinary tetrahydrocannabinol carboxylic acid (**THC-COOH**; the main secondary metabolite of THC) levels reflect high-range, chronic cannabis use.

Despite limited evidence, standard clinical practice typically includes psychoeducation on the course and symptoms of withdrawal, coping with craving exercises, nutrition, hydration, physical exercise and sleep hygiene. It can also include motivational approaches and coping skills training. Skills training in CBT such as relaxation approaches, pleasant activity scheduling, managing stress/mood/anger and goal setting may be of clinical benefit.

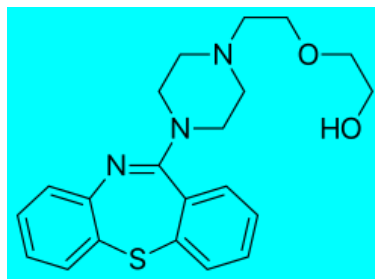
Physical exercise has been associated with improved scores in the Marijuana Craving Questionnaire—short form (**MCQ-SF**) in a pilot study (n = 10) of non-treatment-seeking, cannabis-dependent adults.

Standard sleep hygiene protocols and CBT-insomnia may improve sleep in cannabis withdrawal.

Medications of choice

Cannabis withdrawal pharmacotherapy There are **no** medications approved to manage the cannabis withdrawal syndrome. Research on MAW has increased during the past 15 years but remains less developed than for other drugs of abuse.

Nineteen placebo-controlled studies (17 Clinical; 2 experimental) and one open-label, non-placebo-controlled trial have been reported. Sixteen were randomized designs. Fewer than half (n = 9) report cannabis withdrawal (or individual cannabis withdrawal symptoms) as a primary outcome and only three recruited more than 50 participants in the medication arm, two of which found a significant benefit from medication over placebo (**dronabinol** (synthetic THC), **quetiapine**). Attrition **החלטה** among the 17 clinical studies was typically greater than a third of the sample.



קוויטיאפין - QUETIAPINE

Quetiapine, sold under the brand name **Seroquel** among others, is an atypical antipsychotic medication used for the treatment of schizophrenia, bipolar disorder (BPD), and major depressive disorder (MDD). Despite being widely used as a sleep aid due to its sedating effect, the benefits of such use do not appear to generally outweigh the side effects. It is taken orally.

Quetiapine is believed to work by blocking several receptors, including those for serotonin [5-HT] and dopamine [DA].

Common side effects include sleepiness, constipation, weight gain, and dry mouth. Other side effects include low blood pressure with standing, seizures, a prolonged erection, high blood sugar, tardive dyskinesia, and neuroleptic malignant syndrome. In older people with dementia, its use increases the risk of death. Use in the third trimester of pregnancy may result in a movement disorder in the baby for some time after birth.

Medical uses: Quetiapine is primarily used to treat schizophrenia or bipolar disorder [BPD]. Quetiapine targets both positive and negative symptoms of schizophrenia.

Treatment of cannabis withdrawal syndrome [CWS]:

In the studies that used standardized measures of the cannabis withdrawal syndrome, six reported greater improvement in those given a cannabinoid medication than placebo (dronabinol, quetiapine, nabiximols (THC+CBD), **gabapentin**, oral THC). Ten studies did not. This included trials of **bupropion**, FAAH inhibitor PF-04457845 for most of the withdrawal period, lithium, dronabinol and lofexidine, bupropion, nabiximols, extended-release zolpidem, guanfacine, escitalopram and nabilone. Some medications produced greater reductions in individual symptoms of cannabis withdrawal (e.g. zolpidem extended release improved some features of sleep, nabilone reduced craving and anxiety) than placebo. This was not true in all cases.

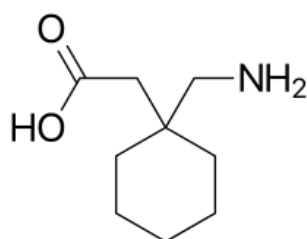
The research on medications for medically assisted withdrawal [MAW] in treatment-seeking, cannabis-using populations is limited by the small number and low quality of studies. Larger replication studies are required to test the efficacy of agents that have shown promising results in small studies. MAW largely treats its symptoms with agents known to reduce them, but many of these drugs have not been well studied in people with CUD and their off-label use is of uncertain efficacy & safety.

Pharmacodynamics

Quetiapine is a dopamine [DA], serotonin [5-HT], and adrenergic antagonist, and a potent antihistamine with some anticholinergic properties. Quetiapine binds strongly to serotonin receptors; the drug acts as partial agonist at 5-HT_{1A} receptors. Serial **PET scans** evaluating the **D2** receptor occupancy of quetiapine have demonstrated that quetiapine very rapidly disassociates from the D2 receptor. Theoretically, this allows for normal physiological surges of DA to elicit normal effects in areas such as the nigrostriatal and tuberoinfundibular pathways, thus minimizing the risk of side-effects such as pseudo-parkinsonism as well as elevations in prolactin. Some of the antagonized receptors (serotonin, norepinephrine) are auto-receptors whose blockade tends to increase the release of NTs.

At very low doses, quetiapine acts primarily as a histamine receptor blocker and α 1-adrenergic receptor blocker. When the dose is increased, quetiapine activates the adrenergic system and binds strongly to serotonin receptors and auto-receptors. At high doses, quetiapine starts blocking significant amounts of DA receptors. Due to the drug's sedating H1 activity, it is often prescribed at low doses for insomnia. While some feel that low doses of drugs with antihistamine effects like quetiapine and mirtazapine are safer than drugs associated with physical dependency or other risk factors, concern has been raised by some professionals that off-label prescribing has become too widespread due to underappreciated hazards. When treating **schizophrenia**, antagonism of D2 receptor by quetiapine in the mesolimbic pathway relieves positive symptoms and antagonism of the 5-HT_{2A} receptor in the frontal cortex of the brain may relieve negative symptoms and reduce severity of psychotic episodes. Quetiapine has fewer extrapyramidal side effects and is less likely to cause hyperprolactinemia when compared to other drugs used to treat schizophrenia, so is used as a first line treatment.

Gabapentin - גבפקטין



Gabapentin, sold under the brand name "Neurontin", is an anticonvulsant medication primarily used to treat partial seizures and neuropathic pain. It is commonly used medication for the treatment of neuropathic pain caused by diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, and central pain. It is moderately effective: about 30–40% of those given gabapentin for diabetic neuropathy or postherpetic neuralgia have a meaningful benefit.

Sleepiness and dizziness are the most common side effects. Serious side effects include an increased risk of suicide, respiratory depression, and

allergic reactions. Lower doses are recommended in those with kidney disease. Gabapentin acts by decreasing activity of a subset of calcium channels.

Gabapentin was first approved for use in 1993. It has been available as a generic medication in the United States since 2004. In 2021, it was the tenth most prescribed medication in the United States, with more than 47 million prescriptions.

During the 1990s, Parke-Davis, a subsidiary of "Pfizer", used several illegal techniques to encourage physicians in the United States to prescribe gabapentin for unapproved uses. They have paid out millions of dollars to settle lawsuits regarding these activities.

Another example of **NONETHICAL SCIENCE**.

Medical uses

Gabapentin is recommended for use in focal seizures and neuropathic pain. Gabapentin is widely prescribed off-label in the US and for example, for the treatment of non-neuropathic pain, anxiety disorders and bipolar disorder.

Gabapentin is moderately effective in reducing the symptoms of alcohol withdrawal and associated craving. The evidence in favor of gabapentin is weak in the treatment of alcoholism: it does not contribute to the achievement of abstinence, and the data on the relapse of heavy drinking and percent of days abstinent do not robustly favor gabapentin; it only decreases the percent days of heavy drinking.

Gabapentin is ineffective in cocaine dependence and methamphetamine use, and it does not increase the rate of smoking cessation. While some studies indicate that gabapentin does not significantly reduce the symptoms of opiate withdrawal, there is increasing evidence that gabapentinoids are effective in controlling some of the symptoms during opiate detoxification. A clinical study in Iran, where heroin dependence is a significant social and public health problem, showed gabapentin produced positive results during an inpatient therapy program, particularly by reducing opioid-induced hyperalgesia and drug craving. There is insufficient evidence for its use in cannabis dependence.

Pharmacodynamics

Gabapentin is a ligand of the **$\alpha 2\delta$ calcium channel subunit**. $\alpha 2\delta$ is an auxiliary protein connected to the main $\alpha 1$ subunit (the channel-forming protein) of high voltage activated voltage-dependent **calcium channels** (L-type, N-type, P/Q type, and R-type). Gabapentin is not a direct channel blocker: it exerts its actions by disrupting the regulatory function of $\alpha 2\delta$ and its interactions with other proteins. Gabapentin prevents delivery of the calcium channels to the cell membrane, reduces the activation of the channels by the $\alpha 2\delta$ subunit, decreases signaling leading to NTs release, and disrupts interactions of $\alpha 2\delta$ with NMDA receptors, neurexins, and thrombospondins. Out of the four known isoforms of $\alpha 2\delta$ protein, gabapentin binds with similar high affinity to two: $\alpha 2\delta$ -1 and $\alpha 2\delta$ -2. Most of the pharmacological properties of gabapentin are explained by its binding to just one isoform – $\alpha 2\delta$ -1.

The endogenous α -amino acids **L-leucine** and **L-isoleucine**, which resemble gabapentin in chemical structure, bind $\alpha 2\delta$ with similar affinity to gabapentin and are present in human cerebrospinal fluid [CSF] at micromolar concentrations. They may be the endogenous ligands of the $\alpha 2\delta$ subunit, and they competitively antagonize the effects of gabapentin. Accordingly, while gabapentin has nanomolar affinity for the $\alpha 2\delta$ subunit, its potency in vivo is in the low micromolar range, and competition for binding by endogenous L-amino acids is likely to be responsible for this discrepancy.

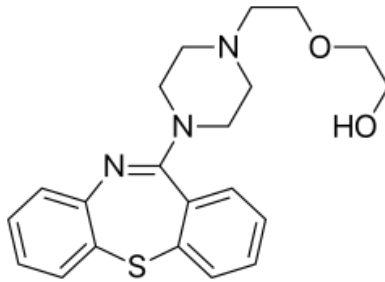
Gabapentin is a potent activator of voltage-gated **potassium channels** KCNQ3 and KCNQ5, even at low nanomolar concentrations. However, this activation is unlikely to be the dominant mechanism of gabapentin's therapeutic effects.

Even though gabapentin is a structural GABA analogue, and despite its name, it does not bind to the GABA receptors, does not convert into GABA, does not act as a γ -aminobutyric acid or another GABA receptor agonist in vivo, and does not modulate GABA transport or metabolism.

קוויטיאפין (Quetiapine)

קוויטיאפין (Quetiapine) היא תרופה אנטי-פסיכוטית לא-טיפוסית מהנפוצות בעולם, המשמשת לטיפול במגוון של הפרעות ותופעות פסיכיאטריות, בעיקר סכיזופרניה ומצבים פסיכטיים, הפרעה דו-קוטבית, הפרעת אישיות גבולית

וכמו כן בדיכאון קליני. לעיתים במינונים קטנים נעזרים בה נגד אי שקט. התרופה משווקת בישראל תחת השמות סרוקוול וקוויטיאפין (תרופה גנרית).



פרמקולוגיה

מבחינה כימית התרופה שייכת לקבוצת הדיבנזותיאזפינים ודומה במבנה הפרמקולוגי שלה לתרופות קלזאפין ואולנזפין, אולם היא שונה מאוד בהיבטים הביוכימיים שלה. היא יכולה להיות מוגדרת גם כסוג של N-אריל-פיפרזין.

פרמקוקינטיקה

תרופה זו נספגת במהירות במערכת העיכול, ורמותיה בפלסמה מגיעות לשיא בתוך שעה עד שעתיים. לתרופה זמן מחצית החיים של 7 שעות, ומינונה האופטימלי הוא פעמיים עד שלוש ביום. תרופה זו ממעטת לגרום תופעות-לוואי אקסטרה פירמידליות.

פרמקודינמיקה

קוויטיאפין פועלת בעיקר כאנטגוניסט של הקולטנים הדופאמינרגים D1 ו-D2, של הקולטנים הסרטונינרגים 5-HT1A ו-5-HT2A, של הקולטנים האדרנרגים $\alpha 1$ ו- $\alpha 2$, של הקולטנים ההיסטמינרגים H1 ושל הקולטנים המוסקריניים לאצטילכולין (mAChRs).

התוויות ברפואה

קוויטיאפין פומראט משמש לטיפול בסכיזופרניה וכן בהפרעה הדו-קוטבית בעיקר בשלב המאני אבל גם בשלב הדיכאוני שלה. הוא נמצא בשימוש ללא התוויה רשמית (off-label) גם בטיפול אחזקתי-מונע של הפרעה הדו-קוטבית, בחוסר שינה, כחזוק לתרופות נוגדות דיכאון בהפרעות דיכאוניות, כמו כן הפרעות חרדה, בתוקפנות, שליטה על זעם, שטיון והפרעת דחק פוסט טראומתית.

סכיזופרניה: כתרופה אנטיפסיכוטית אטיפית יש לקוויטיאפין יתרון חשוב בנוגע למיעוט תופעות הלוואי האקסטרה-פירמידליות לעומת תרופות אנטיפסיכוטיות אחרות.

הפרעה דו-קוטבית: משמשת כטיפול בהתלקחויות מאניות חריפות, כמונתרפיה או כטיפול נוסף לליתיום, חומצה ולפרואית, קארבאמזפין או למוטריג'ין וכטיפול

אחזקתי-מונע בהפרעה דו־קוטבית, בדרך כלל יחד עם ליתיום , חומצה ולפרואית וכו'.

תופעות לוואי

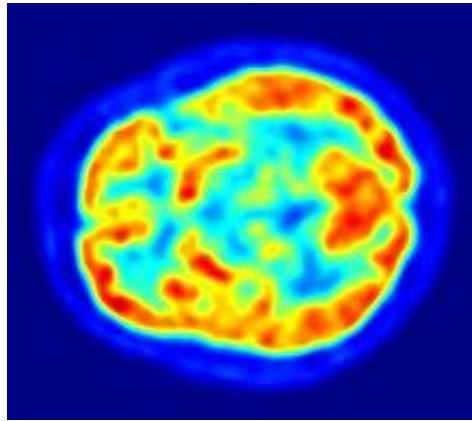
באזהרות המסגרת-השחורה של העלון לצרכן של סרוקואל, נרשם כי תרופות נוגדות דיכאון וחרדה מעלות את הסיכון להתנהגות ומחשבות אובדניות בילדים, מתבגרים ומבוגרים צעירים עד גיל 25. עם תחילת הטיפול בתרופה, על המטופלים בכל הגילאים וקרוביהם, לעקוב אחר שינויים התנהגותיים כגון: החמרת הדיכאון, מחשבות אובדניות, תוקפנות וכדומה ובמידה וחלים שינויים כגון אלה, יש לפנות מיד לרופא. מטופלים קשישים הסובלים מפסיכوزה הקשורה בדמנציה והמטופלים בתרופות אנטי-פסיכוטיות נמצאים בסיכון מוגבר למוות. כעיקרון קוואטיפין נחשבת לתרופה בטוחה מאוד לשימוש, עם מעט תופעות לוואי יחסית לתרופות אנטי פסיכוטיות אחרות.

שלוש תופעות הלוואי העיקריות בשימוש בתרופה זו הן: תת-לחץ דם, סחרחורת וישנוניות. תופעות לוואי אלו לרוב חולפות, והן פחות קשות אם העלייה במינון של בתרופה היא הדרגתית. לתרופה זו קישור נמוך לתופעות לוואי אקסטרה-פירמידליות, הקיימות בשימוש בתרופות אנטי-פסיכוטיות אחרות. עובדה זו מביאה לכך שניתן לטפל באמצעותה בחולי פרקינסון שפיתחו פסיכוזת כתוצאה משימוש בתרופות דופמינרגיות. העלאת רמות הפרולקטין בשימוש בתרופה נדירה, ואם מתרחשת אזי היא חולפת מעצמה. השימוש בתרופה מקושר בחלק מן המקרים לעלייה במשקל, כאשר אצל חלק מן החולים נרשמה עלייה ניכרת במשקל. עלייה מתונה בקצב הלב, בעצירות וברמות אנזימי הכבד נרשמה אף היא.

תופעות לוואי זמניות, החולפות בדרך כלל תוך מספר שבועות, כוללות עלייה ברמת הפרולקטין אשר משבשת את התפקוד המיני, בחילה, יובש בפה, שלשול או עצירות. תופעות לוואי נדירות כוללות סוכרת, מאניה, כאבי שרירים, הזעה, ורעד.

קוואטיאפין מסוגל לטפל בחלק מתסמיני הגמילה מ-THC בשל חסימת קולטני הדופמין, הסרוטונין, האדרנלין, ההיסטמין והאצטילכולין אשר מעורבים בהחרפת התסמינים הללו. ואולם, תופעות הלוואי החמורות מונעות שימוש נרחב בתרופה הזאת.

Positron emission tomography [PET] scan



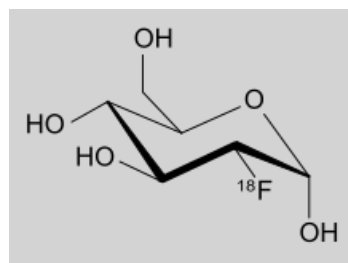
PET scan of the human brain

Positron emission tomography (PET) is a functional imaging technique that uses radioactive substances known as radiotracers to visualize and measure changes in metabolic processes, and in other physiological activities including blood flow, regional chemical composition, and absorption. Different tracers are used for various imaging purposes, depending on the target process within the body.

Neurology

PET imaging with **oxygen-15** indirectly measures **blood flow** to the brain. In this method, increased radioactivity signal indicates increased blood flow which is assumed to correlate with increased brain activity. Because of its 2-minute half-life, oxygen-15 must be piped directly from a medical cyclotron.

Radioactive Glucose



[¹⁸F]Fluorodeoxyglucose, or fluorodeoxyglucose [**FDG**], is a radiopharmaceutical, specifically a radiotracer, used in the medical imaging modality PET. Chemically, it is 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose, a glucose analog, with the positron-emitting radionuclide fluorine-18

substituted for the normal hydroxyl group at the C-2 position in the glucose molecule.

The uptake of [18F]FDG by tissues is a marker for the tissue uptake of glucose, which in turn is closely correlated with certain types of tissue metabolism. After [18F]FDG is injected into a patient, a PET scanner can form two-dimensional or three-dimensional images of the distribution of [18F]FDG within the body. PET imaging with FDG takes advantage of the fact that the brain is normally a rapid user of glucose. Standard FDG PET of the brain measures regional glucose use and can be used in neuropathological diagnosis.

Psychiatry

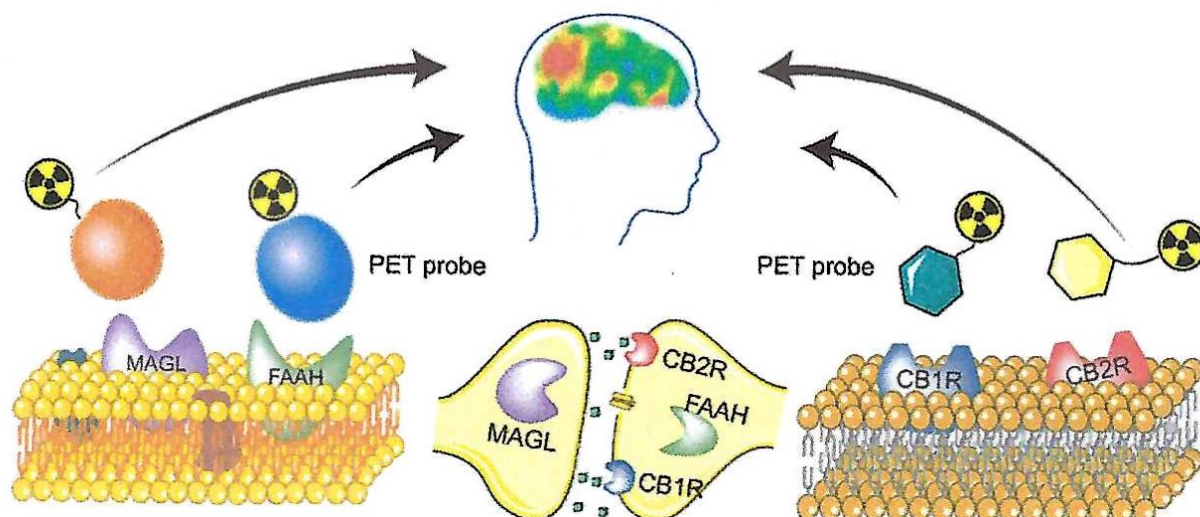
Numerous compounds that bind selectively to neuroreceptors of interest in biological psychiatry have been radiolabeled with **C-11** or **F-18**.

Radioligands that bind to dopamine receptors (D1, D2, reuptake transporter), serotonin receptors (5HT1A, 5HT2A, reuptake transporter), opioid receptors (mu and kappa), cholinergic receptors (nicotinic and muscarinic) and other sites have been used successfully in studies with human subjects. Studies have been performed examining the state of these receptors in patients compared to healthy controls in schizophrenia, substance abuse, mood disorders and other psychiatric conditions. There are yet no radiolabeled glutamine, glutamate & GABA.

PET of endocannabinoid receptors & enzymes:

The endocannabinoid system (ECS) is involved in a wide range of biological functions and comprises cannabinoid receptors and enzymes responsible for eCBs synthesis and degradation. Over the past 2 decades, significant advances toward developing drugs PET tracers targeting different components of the ECS have been made. Herein, we summarized the recent development of PET tracers for imaging cannabinoid receptors 1 (**CB1R**) and 2 (**CB2R**) as well as the key enzymes monoacylglycerol lipase (**MAGL**) and fatty acid amide hydrolase (**FAAH**), particularly focusing on PET neuroimaging applications. State-of-the-art PET tracers for the ECS will be reviewed including their chemical design, pharmacological properties, radiolabeling, as well as preclinical and human PET imaging. In addition, this review addresses the current challenges for ECS PET biomarker development and highlights the

important role of PET ligands to study disease pathophysiology as well as to facilitate drug discovery. During the past decades, a variety of CB1R radioligands have been synthesized and evaluated. Several tracers have been transitioned into clinical research studies, of which [11C]5 and [18F]10 have provided promising results in mental disorders, such as schizophrenia and addiction disorder.



PET radio ligands for CB2R have shown promise in neuroinflammatory animal models and post-mortem human tissues of ALS patients. It should be noted that CB2R tracer development has been plagued by the lack of a suitable antibody/ligand, which would allow the validation of autoradiographic findings and determination of CB2R Bmax in the CNS. Now that the crystal structure of CB2R has been resolved, it is envisioned that computational modeling may aid the development of a selective antibody/ligand, thereby facilitating appropriate validation of PET probes in the pipeline [ref 45].

Tritiated GABA as a research tool

בעזרת גאבא המסומן בטריטיום רדיואקטיבי ניתן לזהות את פעילות וצפיפות קולטני הגאבא על-פני נוירונים בחלקי המוח השונים בחיות מעבדה. ניתן להשתמש בגאבא המסומן רדיואקטיבי גם באדם לשם סריקת פוזירון אמישיון טומוגרפי [PET] לפני ובמהלך תסמיני גמילה מוקדמים ומאחרים מ-THC.

להלן סמנים רדיואקטיביים לזיהוי מרכיבי המערכת האנדוקנבינואידית באמצעות PET:

קולטני CB1, קולטני CB2, האנזים FAAH שמפרק אננדמיד, והאנזים MAGL שמפרק 2-AG.

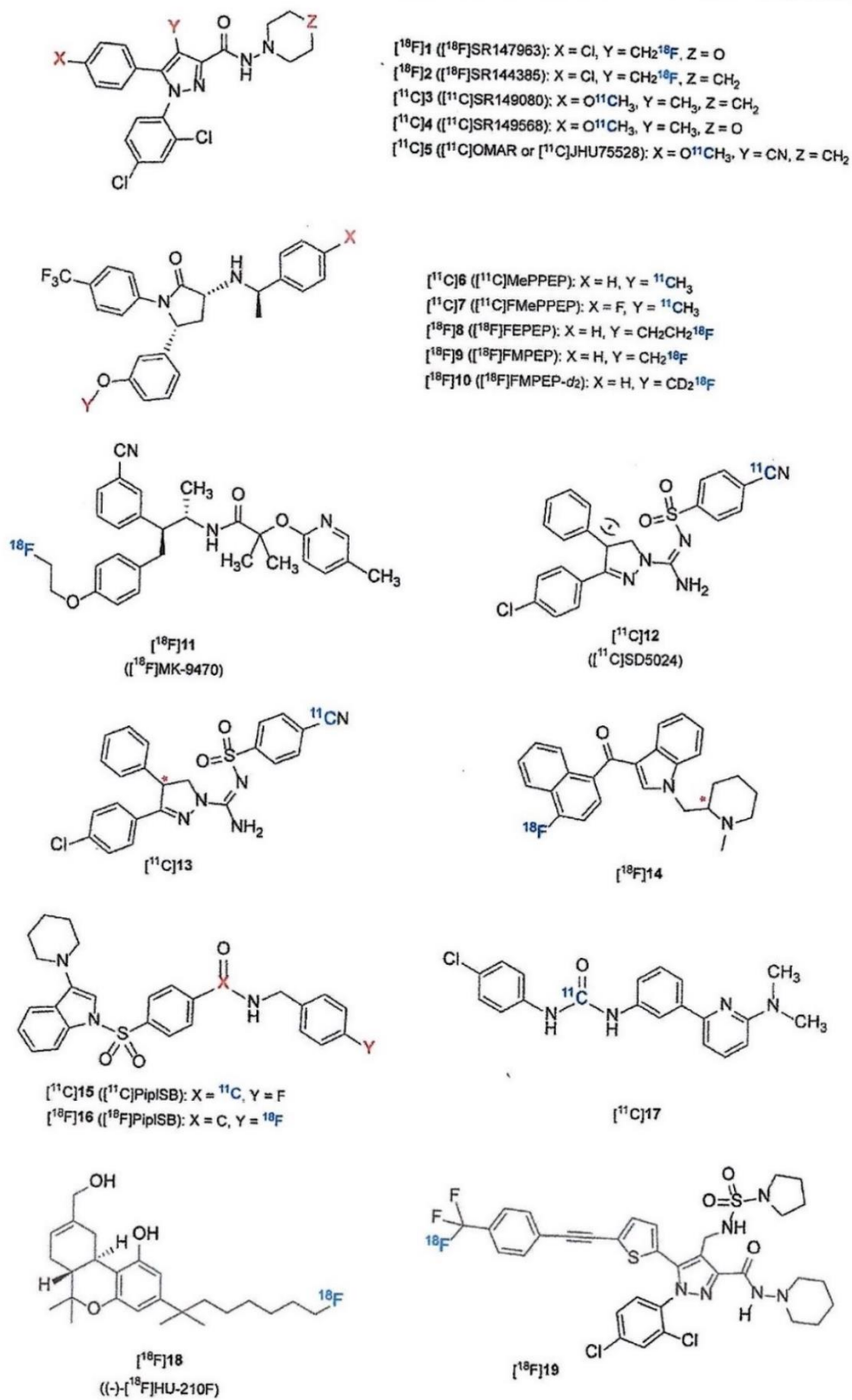


Figure 1. Representative chemical structures for CB1R-specific PET tracers.

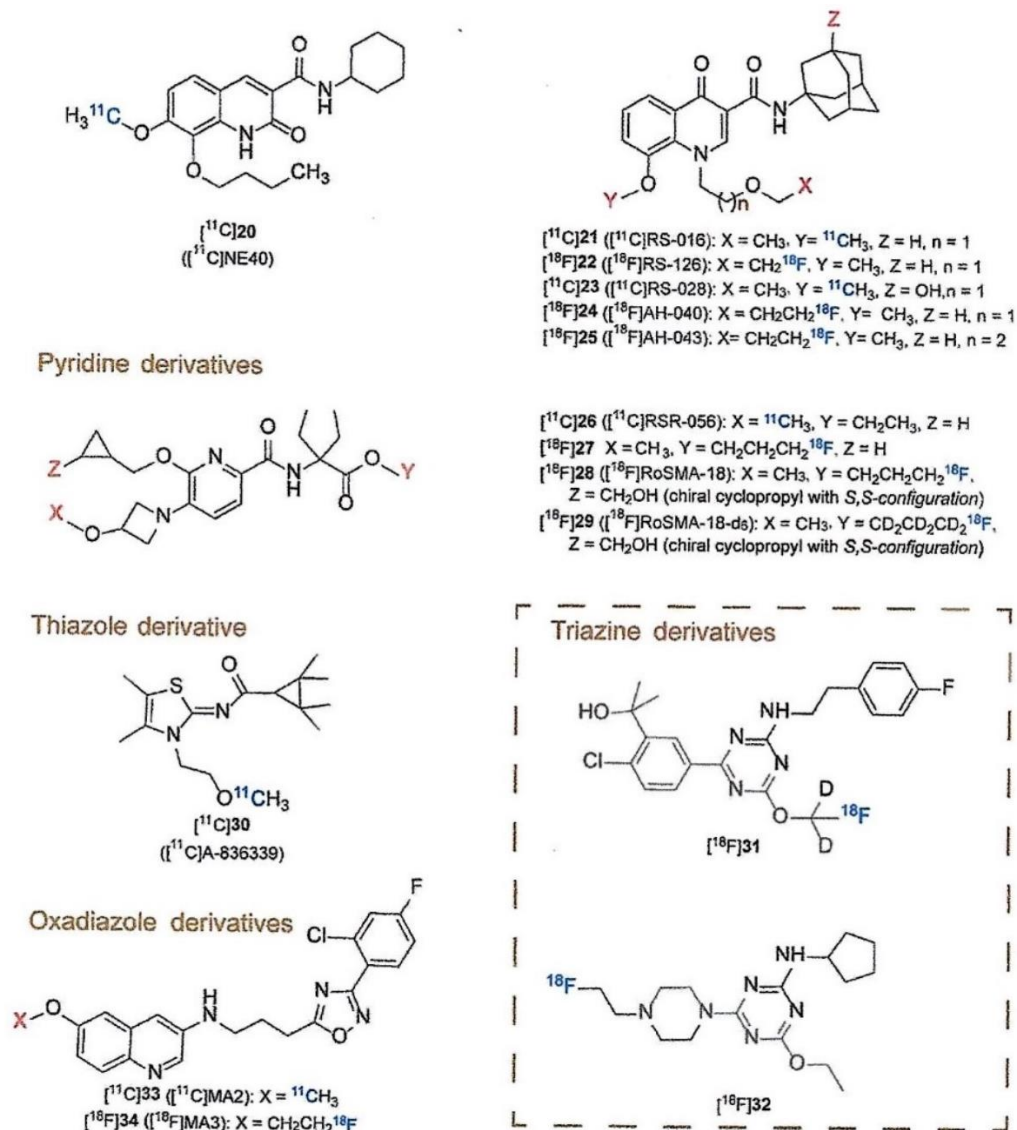


Figure 2. Representative chemical structures for CB2R-specific PET tracers.

Since a major clinical trial tragedy in 2016, few attempts have been made to develop new FAAH radiotracers, which represents a current unmet clinical need.

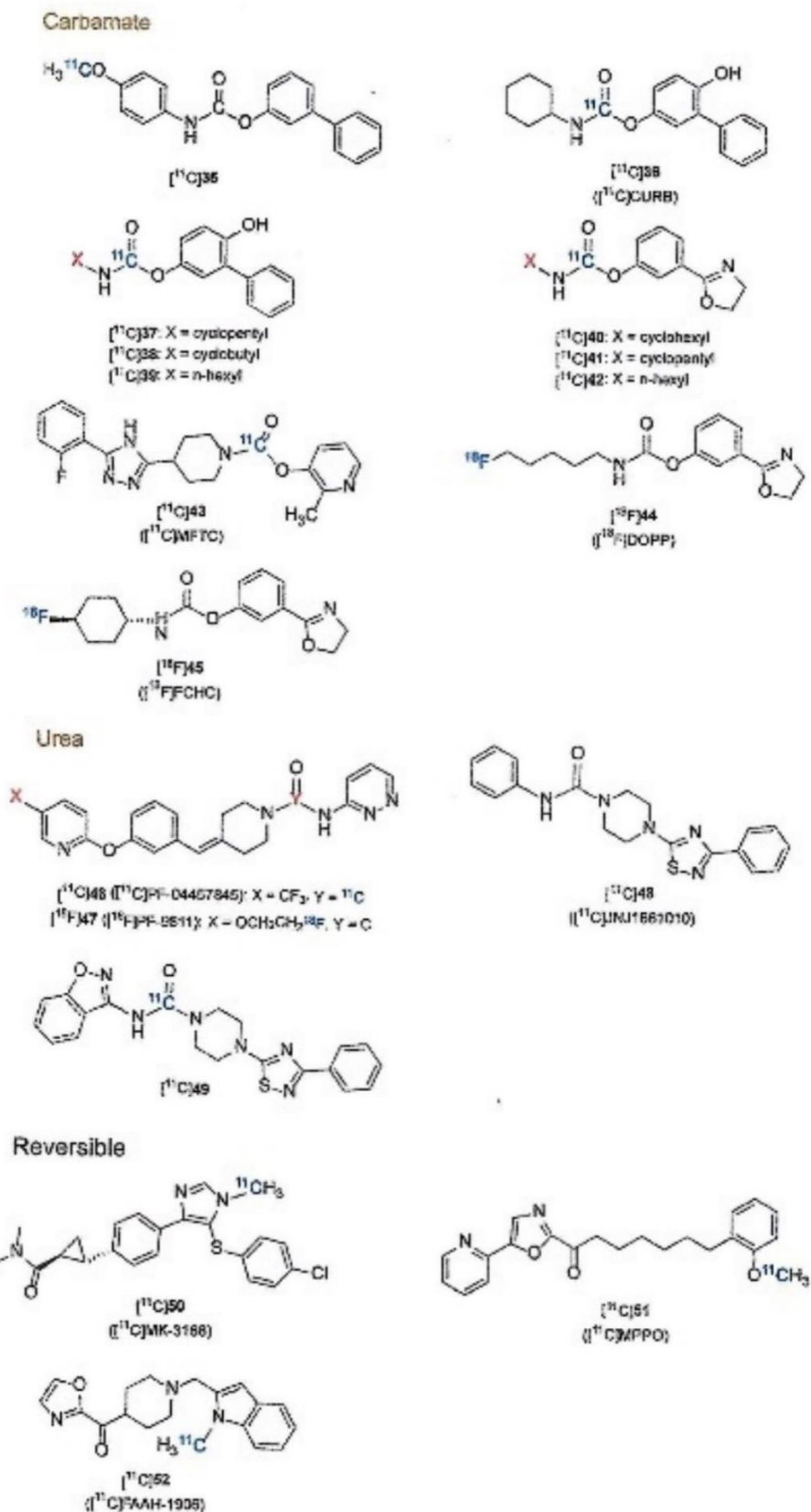


Figure 3. Representative chemical structures for FAAH-specific PET tracers.

Conversely, the development of PET probes for MAGL has recently received growing attention with a plethora of structurally distinct

radiolabeled MAGL inhibitors evaluated in vivo. Reversible inhibitor PET probes for MAGL, albeit in the nascent stage, will continue to be of interest in the future. Overall, the development of PET radioligands for ECS targets is a very energetic research field, which will lay the foundation for the research of diseases and the drugs related to the ECS. Nonetheless, only a few PET tracers displayed suitable lipophilicity and specificity from in vivo studies.

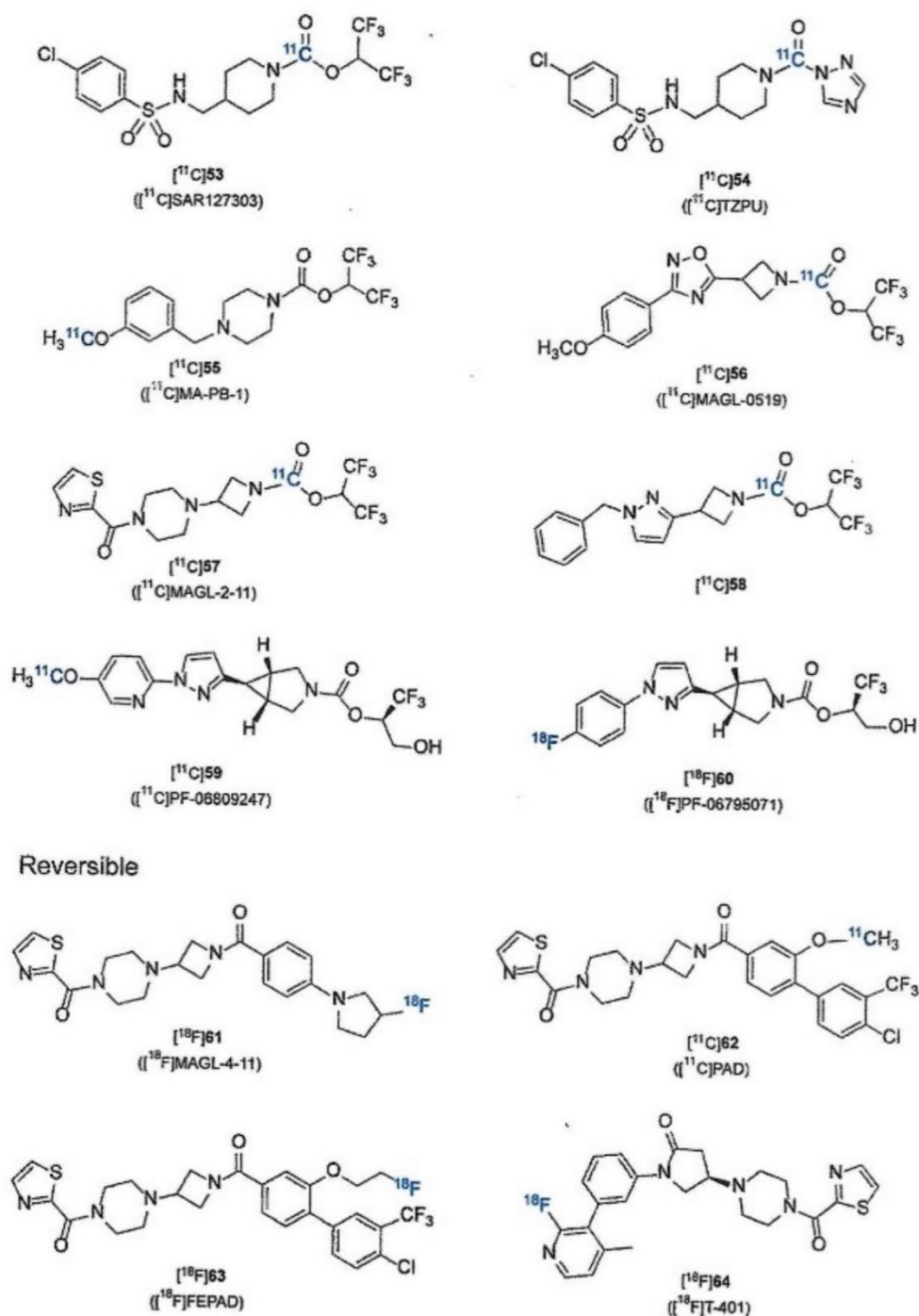
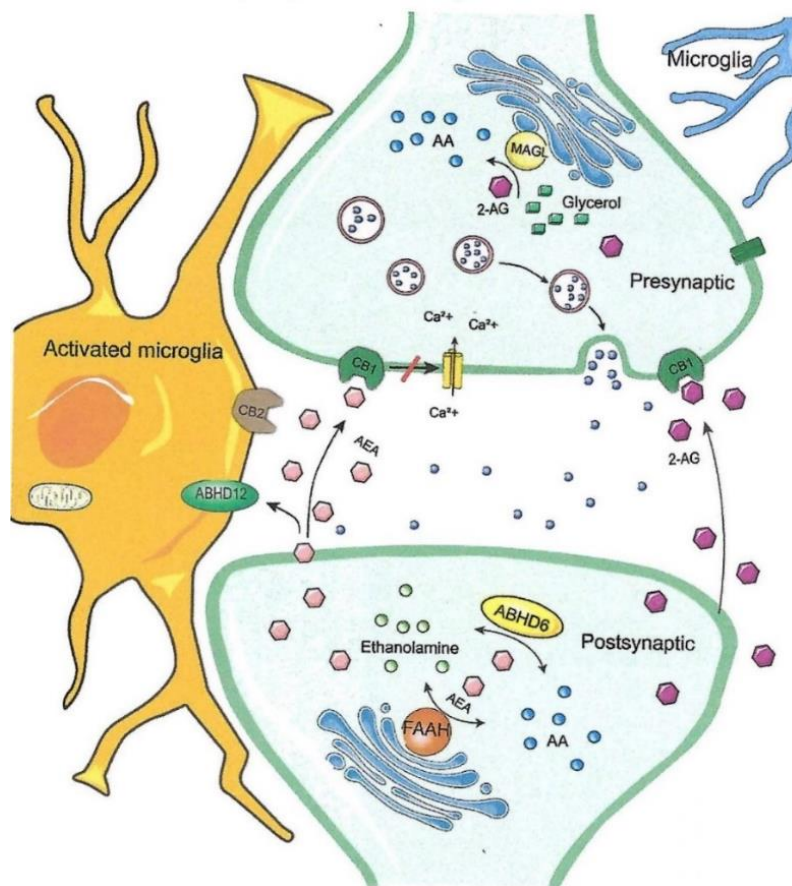


Figure 4. Representative chemical structures of MAGL-specific PET tracers.

Apart from improving the physical properties of the target compound, there are two primary areas of improvement needed. First, **¹⁸F**-labeled tracers should be more actively developed because of its longer half-life than ¹¹C, which potentially allows for longer scan times, diverse radiolabeling procedures, and remote regional distribution. The second important improvement is to develop and apply radiotracers with diverse binding character (reversible and irreversible binding) to obtain comprehensive biological knowledge for quantification of the receptor in human subjects. Moreover, tracer validation requires continuous improvement of animal models, particularly regarding neuroinflammatory models that would accurately reflect alterations in the human ECS.



המטבוליזם של AEA מבוצע בפוסט-סינפסה בעוד שהמטבוליזם של 2-AG מבוצע בפרה-סינפסה.

על-פני תאי מיקרוגליה עובריים לא משופעלים (נאיביים) ממכרסמים מבוטאים רק קולטני CB1 בעוד שעל-פני תאי מיקרוגליה משופעלים מבוגרים מבוטאים גם קולטני CB2.

ראה: Waksman, Y. et al (1999)

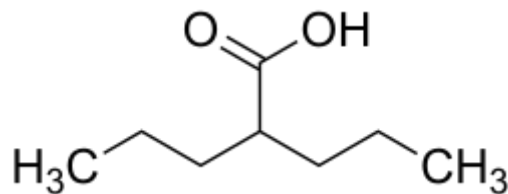
3. עיכוב האנזימים שמבצעים מטבוליזם של גאבא

GABA transaminase inhibitor is an enzyme inhibitor that acts upon GABA transaminase. Inhibition of GABA transaminase enzymes reduces the degradation of GABA, leading to increased neuronal GABA concentrations.

Examples include **valproic acid**, **vigabatrin**, **phenylethylenedihydrazine [PEH]** (and drugs that metabolize to it, such as phenelzine), **ethanolamine-O-sulfate (EOS)**, and **L-cycloserine**.

Certain members of this class are used as anticonvulsants.

חומצה ולפרואית



Valproic acid is a branched short-chain fatty acid (SCFA), a derivative of valeric acid.

Valproate (valproic acid, **VPA**, sodium valproate, and valproate semisodium forms) are medications primarily used to treat epilepsy and bipolar disorder and prevent migraine headaches. They are useful for the prevention of seizures in those with absence seizures, partial seizures, and generalized seizures. They can be given intravenously or by mouth, and the tablet forms exist in both long- and short-acting formulations.

Common side effects of valproate include nausea, vomiting, somnolence, and dry mouth. Serious side effects can include liver failure, and regular monitoring of liver function tests is therefore recommended. Other serious risks include pancreatitis and an increased suicide risk. Valproate is known to cause serious abnormalities in fetuses if taken during pregnancy and is contra-indicated for women of childbearing age unless the drug is essential to their medical condition and the recipient is also prescribed a contraceptive. The United States FDA has indicated a black box warning given the frequency and severity of the side effects and teratogenicity. As of 2022 the drug was still prescribed in the UK. Valproate's precise mechanism of action is unclear. Proposed

mechanisms include affecting GABA levels, blocking voltage-gated sodium channels, inhibiting histone deacetylases, and increasing **LEF1**.

Lymphoid enhancer-binding factor 1 (LEF1) is a protein that in humans is encoded by the *LEF1* gene. It is a member of T cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF) family.

LEF1 is a 48-kD nuclear protein that is expressed in pre-**B** and **T** cells. It binds to a functionally important site in the T-cell receptor-alpha (**TCRA**) enhancer and confers maximal enhancer activity. LEF1 belongs to a family of regulatory proteins that share homology with high mobility group protein-1 (HMG1).

LEF1 is highly overexpressed and associated with disease progression and poor prognosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia and other kinds of malignancies like colorectal cancer. It is also a promising potential drug target.

Medical uses of valproic acid

It is used primarily to treat epilepsy and bipolar disorder. It is also used to prevent migraine headaches.

In the US, valproic acid is an anti-epileptic drug indicated for the treatment of manic episodes associated with bipolar disorder; monotherapy and adjunctive therapy of complex partial seizures and simple and complex absence seizures; adjunctive therapy in people with multiple seizure types that include absence seizures; prophylaxis of migraine headaches.

Epilepsy: Valproate has a broad spectrum of anticonvulsant activity, although it is primarily used as a first-line treatment for tonic-clonic seizures, absence seizures and myoclonic seizures and as a second-line treatment for partial seizures and infantile spasms. It has also been successfully given intravenously to treat status epilepticus.

Treatment of mental illness:

Bipolar disorder: Valproate products are also used to treat manic or mixed episodes of bipolar disorder.

Schizophrenia: A 2016 systematic review compared the efficacy of valproate as an add-on for people with schizophrenia.

There is limited evidence that adding valproate to antipsychotics may be effective for overall response and for specific symptoms, especially in terms of excitement and aggression. Valproate was associated with several adverse events among which sedation and dizziness appeared more frequently than in the control groups.

Dopamine dysregulation syndrome: Based upon five case reports, valproic acid may have efficacy in controlling the symptoms of the dopamine [DA] dysregulation syndrome that arise from the treatment of Parkinson's disease with levodopa.

Pharmacodynamics

Although the mechanism of action of valproate is not fully understood, traditionally, its anticonvulsant effect has been attributed to the blockade of voltage-gated sodium channels and increased brain levels of gamma-aminobutyric acid (GABA). The GABAergic effect is also believed to contribute towards the anti-manic properties of valproate. In animals, sodium valproate raises cerebral and cerebellar levels of the inhibitory synaptic neurotransmitter, GABA, possibly by **inhibiting GABA degradative enzymes**, such as GABA transaminase, succinate-semialdehyde dehydrogenase and by inhibiting the re-uptake of GABA by neuronal cells.

Prevention of neurotransmitter-induced hyperexcitability of nerve cells, via Kv7.2 channel and AKAP5, may also contribute to its mechanism. Also, it has been shown to protect against a seizure-induced reduction in phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (**PIP3**) as a potential therapeutic mechanism.

It also has histone-deacetylase-inhibiting effects. The inhibition of histone deacetylase, by promoting more transcriptionally active chromatin structures, likely presents the **epigenetic** mechanism for regulation of many of the neuroprotective effects attributed to valproic acid. Intermediate molecules mediating these effects include VEGF, BDNF, and GDNF.

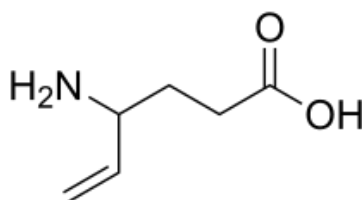
Pharmacokinetics

Taken by mouth, valproate is rapidly and virtually completely absorbed from the gut. When in the bloodstream, 80–90% of the substance are bound to plasma proteins, mainly albumin. Protein binding is saturable: it decreases with increasing valproate concentration, low albumin concentrations, the patient's age, additional use of other drugs such as aspirin, as well as liver and kidney impairment. Concentrations in the cerebrospinal fluid (CSF) and in breast milk are 1 to 10% of blood plasma concentrations.

The vast majority of valproate metabolism occurs in the liver. Valproate is known to be metabolized by the **cytochrome P450 enzymes CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, and CYP3A5**. It is also known to be metabolized by the **UDP-glucuronosyltransferase enzymes UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7, and UGT2B15**. Some of the

In adult patients taking valproate alone, 30–50% of an administered dose is excreted in urine as the glucuronide conjugate. The other major pathway in the metabolism of valproate is mitochondrial beta oxidation, which typically accounts for over 40% of an administered dose. Typically, less than 20% of an administered dose is eliminated by other oxidative mechanisms. Less than 3% of an administered dose of valproate is excreted unchanged in urine. Only a small amount is excreted via the faeces. Elimination half-life is 16 ± 3 hours and can decrease to 4–9 hours when combined with enzyme inducers.

Vigabatrin - ויגבטריין



Vigabatrin, sold under the brand names Sabril, is a medication used to treat epilepsy. It became available as a generic medication in 2019.

It works by **inhibiting the breakdown of γ -aminobutyric acid (GABA)**. It is also known as γ -vinyl-GABA, and is a structural analogue of GABA, but does **not** bind to GABA receptors. In 1994, Feucht and Brantner-Inthaler reported that vigabatrin reduced seizures by 50-100% in 85% of children

with Lennox-Gastaut syndrome who had poor results with sodium valproate. It is also known as γ -vinyl-GABA, and is a structural analogue of GABA, but does not bind to GABA receptors.

Vigabatrin is used only in cases of treatment-resistant epilepsy due to the risk of permanent vision loss.

Medical uses – Epilepsy treatment

In Canada, vigabatrin is approved for use as an adjunctive treatment (with other drugs) in treatment resistant epilepsy, complex partial seizures, secondary generalized seizures, and for monotherapy use in infantile spasms in West syndrome.

As of 2003, vigabatrin is approved in Mexico for the treatment of epilepsy that is not satisfactorily controlled by conventional therapy (adjunctive or monotherapy) or in recently diagnosed patients who have not tried other agents (monotherapy).

Vigabatrin is also indicated for monotherapy use in secondarily generalized tonic-clonic seizures, partial seizures, and in infantile spasms due to West syndrome.

On August 21, 2009, Lundbeck announced that the US Food and Drug Administration [FDA] had granted two New Drug Application approvals for vigabatrin. The drug is indicated as monotherapy for pediatric patients one month to two years of age with infantile spasms for whom the potential benefits outweigh the potential risk of permanent vision loss, and as adjunctive (add-on) therapy for adult patients with refractory complex partial seizures (CPS) who have inadequately responded to several alternative treatments and for whom the potential benefits outweigh the risk of vision loss.

In 1994, Feucht and Brantner-Inthaler reported that vigabatrin reduced seizures by 50-100% in 85% of children with Lennox-Gastaut syndrome who had poor results with sodium valproate.

Pharmacology

Vigabatrin is an irreversible mechanism-based inhibitor of **gamma-aminobutyric acid aminotransferase (GABA-AT)**, the enzyme responsible for the catabolism of GABA. Inhibition of GABA-AT results in **increased**

levels of GABA in the brain. Vigabatrin is a racemic compound, and its [S]-enantiomer is pharmacologically active.

Pharmacokinetics

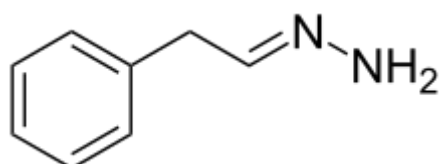
With most drugs, elimination half-life is a useful predictor of dosing schedules and the time needed to reach steady state concentrations. In the case of vigabatrin, however, it has been found that the half-life of biologic activity is far longer than the elimination half-life.

For vigabatrin, there is no range of target concentrations because researchers found no difference between the serum concentration levels of responders and those of non-responders. Instead, the duration of action is believed to be more a function of the GABA-T resynthesis rate; levels of GABA-T do not usually return to their normal state until six days after stopping the medication.

Vigabatrin was developed with the specific goal of increasing GABA concentrations in the brain to stop an epileptic seizure. To do this, the drug was designed to irreversibly inhibit the GABA transaminase. Although the drug was approved for treatment in the United Kingdom in 1989, the authorized use of Vigabatrin by US FDA was delayed twice in the United States before 2009. It was delayed in 1983 because animal trials produced intramyelinic edema, however, the effects were not apparent in human trials, so the drug design continued. In 1997, the trials were suspended because it was linked to peripheral visual field defects in humans.

מכיוון שויגבטרין פוגע בראיה באדם, נמנעים מלרשום אותו לשימוש ממושך ומנסים למצוא מעכבי האנזים GABA-AT ללא תופעות לוואי חמורות כאילו.

פנילאתילידנהידרזין - Phenylethylidenehydrazine



Phenylethylidenehydrazine (PEH), also known as 2-phenylethylhydrazone or β -phenylethylidenehydrazine, is a **GABA transaminase (GABA-T) inhibitor**. It is a metabolite of the antidepressant

phenelzine and is responsible for its **elevation of GABA concentrations**. PEH may contribute to phenelzine's anxiolytic effects.

The enzyme GABA transaminase

In enzymology, 4-aminobutyrate transaminase (EC 2.6.1.19), also called **GABA transaminase** or 4-aminobutyrate aminotransferase, or **GABA-T**, is an enzyme that catalyzes the chemical reaction:

4-aminobutanoate [GABA] + 2-oxoglutarate

⇒ succinate semialdehyde + L-glutamate.

Thus, the two substrates of this enzyme are: 4-aminobutanoate (**GABA**) and 2-oxoglutarate. The two products are succinate semialdehyde and **L-glutamate**.

This enzyme belongs to the family of transferases, specifically the transaminases, which transfer nitrogenous groups. This enzyme participates in 5 metabolic pathways: alanine and aspartate metabolism, glutamate metabolism, beta-alanine metabolism, propanoate metabolism, and butanoate metabolism. It employs one cofactor, pyridoxal phosphate.

This enzyme is found in prokaryotes, plants, fungi, and animals.

GABA-T is Enzyme Commission number **2.6.1.19**. This means that it is in the transferase class of enzymes, the nitrogenous transferase sub-class and the transaminase sub-subclass. As a nitrogenous transferase, its role is to transfer nitrogenous groups from one molecule to another. As a transaminase, GABA-T's role is to move functional groups from an amino acid and a α -keto acid, and vice versa. In the case of GABA-T, it takes a nitrogen group from GABA and uses it to create L-glutamate.

Reaction pathway

In animals, fungi, and bacteria, GABA-T helps facilitate a reaction that moves an amine group from GABA to 2-oxoglutarate, and a ketone group from 2-oxoglutarate to GABA. This produces succinate semialdehyde and L-glutamate. In plants, pyruvate and glyoxylate can be used in the place of 2-oxoglutarate. catalyzed by the enzyme 4-aminobutyrate—pyruvate transaminase.

Cellular and metabolic role

The primary role of GABA-T is to break down GABA as part of the GABA-Shunt. In the next step of the shunt, the semialdehyde produced by GABA-T will be oxidized to succinic acid by succinate-semialdehyde dehydrogenase, resulting in succinate. This succinate will then enter mitochondrion and become part of the citric acid cycle. The citric acid cycle can then produce 2-oxoglutarate, which can be used to make glutamate, which can in turn be made into GABA, continuing the cycle.

GABA is a very important NT in animal brains, and a low concentration of GABA in mammalian brains has been linked to several neurological disorders, including Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

Because GABA-T degrades GABA, the inhibition of this enzyme has been the target of many medical studies. The goal of these studies is to find a way to inhibit GABA-T activity, which would reduce the rate that GABA and 2-oxoglutarate are converted to semialdehyde and L-glutamate, thus raising GABA concentration in the brain. There is also a genetic disorder in humans which can lead to a deficiency in GABA-T. This can lead to developmental impairment or mortality in extreme cases.

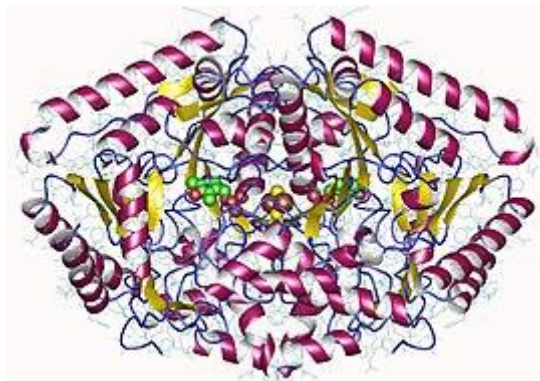
In plants, GABA can be produced as a stress response. Plants also use GABA for internal signaling and for interactions with other organisms near the plant. In all of these intra-plant pathways, GABA-T will take on the role of degrading GABA. It has also been demonstrated that the succinate produced in the GABA shunt makes up a significant proportion of the succinate needed by the mitochondrion.

In fungi, the breakdown of GABA in the GABA shunt is key in ensuring a high level of activity in the citric acid cycle. There is also experimental evidence that the breakdown of GABA by GABA-T plays a role in managing oxidative stress in fungi.

Structural Studies

There have been several structures solved for this class of enzymes, given PDB accession codes, and published in peer-reviewed journals. At least 4 such structures have been solved using pig enzymes: 1OHV, 1OHW, 1OHY, 1SF2, and at least 4 such structures have been solved in *Escherichia coli*: 1SFF, 1SZK, 1SZS, 1SZU. There are some differences between the enzyme structure for these organisms. *E. coli* enzymes of

GABA-T lack an iron-sulfur cluster that is found in the pig (and human) model.

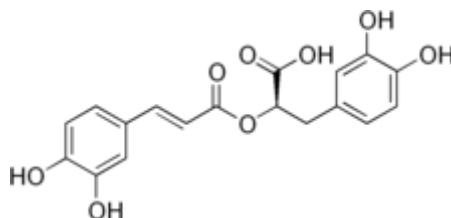


Active sites

Amino acid residues found in the active site of 4-aminobutyrate transaminase include Lys-329, which are found on each of the two subunits of the enzyme. This site will also bind with a pyridoxal 5'-phosphate co-enzyme.

Inhibitors

Aminooxyacetic acid, Gabaculine, Phenzelzine, **Phenylethylidenehydrazine (PEH)**, **Valproic acid**, **Vigabatrin** and **Rosmarinic acid**.



Rosmarinic acid, named after rosemary (*Salvia rosmarinus* Spenn.), is a polyphenol constituent of many culinary herbs, including rosemary (*Salvia rosmarinus* L.), perilla (*Perilla frutescens* L.), sage (*Salvia officinalis* L.), mint (*Mentha arvensis* L.), and basil (*Ocimum basilicum* L.).

Chemically, rosmarinic acid is a caffeic acid ester, with tyrosine providing another phenolic ring via dihydroxyphenyl-lactic acid.

When extracted from plant sources or synthesized in manufacturing, rosmarinic acid may be used in foods or beverages as a flavoring, in cosmetics, or as a dietary supplement.



האנזים גאבא טראנסאמינז הופך גאבא (מרגיע) לגלוטמט (מעורר).
מכיוון שמעכבי גאבא טראנסאמינז סינטטיים גורמים לתופעות לוואי חמורות,
נתמקד בחומצה רוזמרינית טבעית שתופק מצמח הרוזמרין הנפוץ.

התרופה PEH מעכבת את האנזים גאבא טראנסאמינז שמבצע מטבוליזם של גאבא ובכך מעלה את הריכוז שלו בסינפסות של תאי העצבים במוח. מכיוון שרמות הגאבא יורדות במהלך גמילה מ-THC, חשוב לנסות את מעכבי האנזים גאבא טראנסאמינז השונים במטרה להעלות את רמות הגאבא ובכך להוריד את רמות הגלוטמט שמאפיינות החמרה בתסמיני הגמילה מהמולקולה.

4. עיכוב חלבון הטרנספורטר של גאבא

GABA Transporter [GAT1]

GABA transporter 1 (**GAT1**) also known as sodium- and chloride-dependent GABA transporter 1 is a protein that in humans is encoded by the *SLC6A1* gene and belongs to the solute carrier 6 (SLC6) family of transporters. It mediates gamma-aminobutyric acid's translocation from the extracellular to intracellular spaces within brain tissue and the central nervous system (CNS).

Structure: GAT1 is a 599 amino acid protein that consists of 12 transmembrane [TM] domains with an intracellular N-terminus and C-terminus.

Function: GAT1 is a GABA transporter, which removes GABA from the synaptic cleft by shuttling it to presynaptic neurons (where GABA can be

recycled) and astrocytes (where GABA can be broken down). GABA Transporter 1 uses energy from the dissipation of a Na⁺ gradient, aided by the presence of a Cl⁻ gradient, to translocate GABA across CNS neuronal membranes. The stoichiometry for GABA Transporter 1 is 2 Na⁺: 1 Cl⁻: 1 GABA. The presence of a Cl⁻/Cl⁻ exchange is also proposed because the Cl⁻ transported across the membrane does not affect the net charge. GABA is also the primary inhibitory neurotransmitter [NT] in the cerebral cortex and has the highest level of expression within it. The GABA affinity (K_m) of the mouse isoform of GAT1 is 8 μM.

In the brain of a mature mammal, glutamate is converted to GABA by the enzyme glutamate decarboxylase (**GAD**) along with the addition of **vitamin B6**. GABA is then packed and released into the post-synaptic terminals of neurons after synthesis. GABA can also be used to form succinate, which is involved in the citric acid cycle. Vesicle uptake has been shown to prioritize newly synthesized GABA over preformed GABA, though the reasoning behind this mechanism is currently not completely understood. The regulation of the modular functioning of GATs is highly dependent on a multitude of second messengers and synaptic proteins.

Translocation cycle: Throughout the translocation cycle, GAT-1 assumes three different conformations:

Open-to-out. In this conformation, 2 extracellular Na⁺ ions are co-transported into the neuron along with 1 GABA and 1 Cl⁻ that bind to the empty transporter, thus making it fully loaded. In prokaryotes, it has been found that transport does not require Cl⁻. In mammals, the Cl⁻ ion is required to offset the positive charge of the Na⁺ to maintain the proper membrane potential.

Occluded-out. Once fully loaded, this conformation prevents the release of ions/substrate into the cytoplasm or the extracellular space/synapse. The Na⁺, Cl⁻, and GABA are bound to the transporter until it changes conformation.

Open-to-in. The transporter, which was previously facing the synapse, becomes **inward** facing and can now release the ions and GABA into the neuron's cytoplasm. Once empty, the transporter occludes its binding site and flips to become outward facing so a new translocation cycle can begin.

Clinical significance:

Research has shown that schizophrenia patients have GABA synthesis and expression altered, leading to the conclusion that GABA Transporter-1 [GAT-1], which adds and removes GABA from the synaptic cleft, plays a role in the development of neurological disorders such as schizophrenia. GABA and its precursor glutamate have **opposite functions** within the nervous system. Glutamate is considered an excitatory NT, while GABA is an inhibitory NT. Glutamate and GABA **imbalances** contribute to different neurological pathologies.

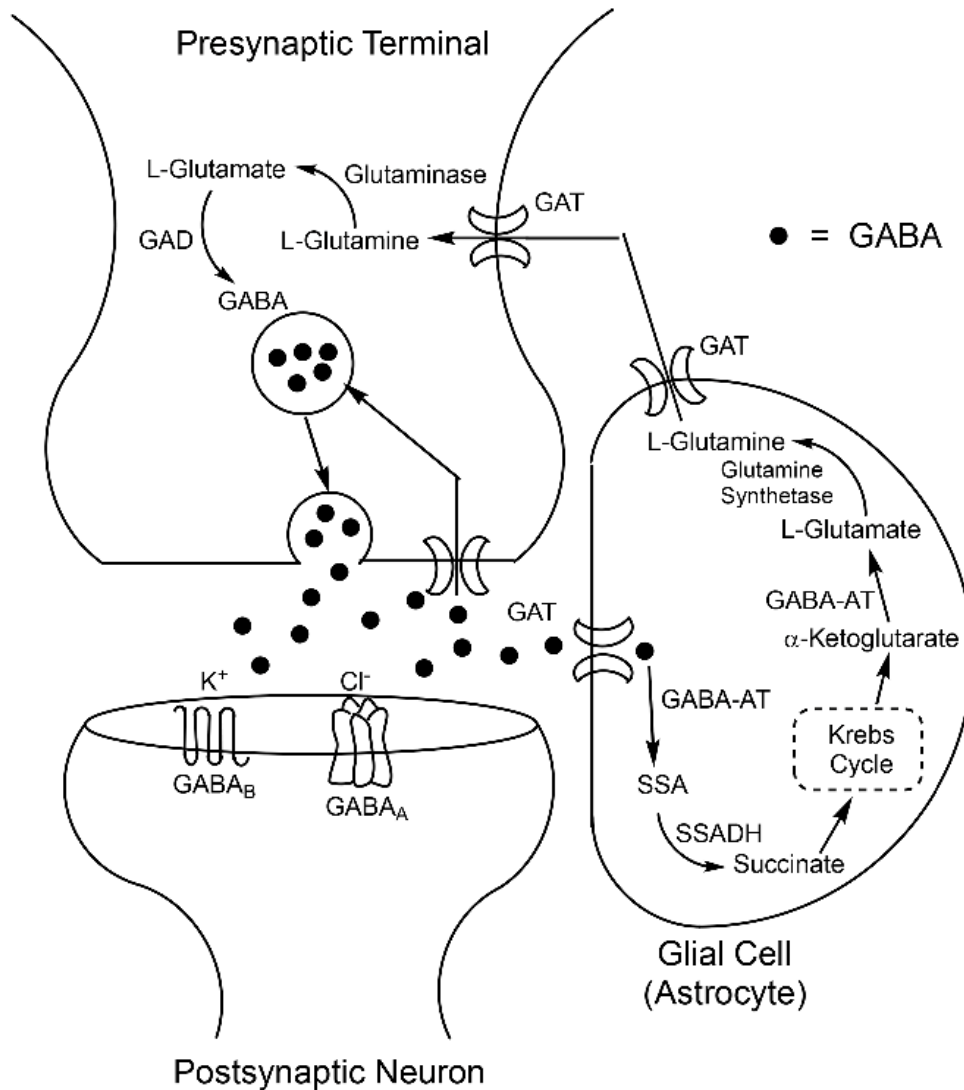
Imbalance in the GABAergic neurotransmission is involved in the pathophysiology of various neurological diseases such as epilepsy, Alzheimer's disease and stroke.

A study on **genetic absence epilepsy rats (GAERS)** found that poor GABA uptake by GAT-1 caused an **increase** in tonic current of GABA-A.

In the two most understood forms of absence epilepsy, synaptic GABA-A receptors including GAT-1 play a major role in seizure development. Blocking GAT-1 in **non-epileptic control (NEC)** rats caused tonic current to **increase** to a rate like that of GAERS of the same age.

This common cellular control site shows a possible target for future seizure treatments. Glutamate and GABA have also been found to interact within the nucleus tractus solitarius (NTS), paraventricular nucleus (PVN), and rostral ventrolateral medulla (RVLM) of the brain to modulate blood pressure.

GABAergic synapse - Catabolism of GABA



GAD is glutamic acid decarboxylase; **GAT** is a GABA transporter; **GABA-AT** is GABA aminotransferase; **SSADH** is succinic semialdehyde dehydrogenase.

Molecular basis for substrate recognition and transport of human GABA transporter GAT1

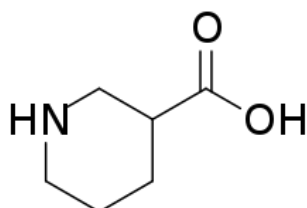
Angqi Zhu, Junhao Huang, Fang Kong, Jiixin Tan, Jianlin Lei, Yafei Yuan & Chuangye Yan

Nature Structural & Molecular Biology vol. 30, pages 1012–1022 (2023)

γ-Aminobutyric acid (GABA), an important inhibitory neurotransmitter in the central nervous system, is recycled through specific GABA

transporters (**GATs**). GAT1, which is mainly expressed in the **presynaptic** terminals of axons, is a potential drug target of neurological disorders due to its essential role in GABA transport. Here we report four cryogenic electron microscopy structures of human GAT1, at resolutions of 2.2–3.2 Å. GAT1 in substrate-free form or in complex with the antiepileptic drug **tiagabine** exhibits an inward-open conformation. In the presence of GABA or nipecotinic acid, inward-occluded structures are captured. The GABA-bound structure reveals an interaction network bridged by hydrogen bonds and ion coordination for GABA recognition. The substrate-free structure unwinds the last helical turn of transmembrane helix TM1a to release sodium ions and substrate. Complemented by structure-guided biochemical analyses, our studies reveal detailed mechanism of GABA recognition and transport, and elucidate mode of action of the inhibitors, nipecotinic acid and tiagabine.

חומצה ניפקוטית – NIPECOTIC ACID



Nipecotinic acid is a GABA uptake inhibitor used in scientific research.

חומצה ניפקוטית מעכבת קליטה מחדש של גאבא מהרווח הסינפטי לתוך הנוירון.

תיאגבין קושר את החלבון הנשא (טרנספורטר) GAT-1 ומונע קליטה מחדש של גאבא לתוך התא הפרה-סינפטי ובכך רמות הגאבא ברווח הסינפטי עולות. מחקר עדכני הצביע על יצירת גשרי מימן וקואורדינציה של יונים לשם זיהוי הגאבא ע"י החלבון הנשא.

מעכבי טרנספורטרים של גאבא ומעכבי אנזימים שמפרקים גאבא

ויגבטרין הוא מעכב של האנזים שמפרק גאבא = GABA-T = גאבא אמין טרנספרז.

תיאגבין הוא מעכב של הטרנספורטר של גאבא = GAT1 = גאבא טרנספרז.

חומצה ניפקוטית היא סובסטרט של GAT1 ומעכבת את הטרנספורטר שמחזיר את הגאבא לתוך תאי העצבים מהרווח הסינפטי.

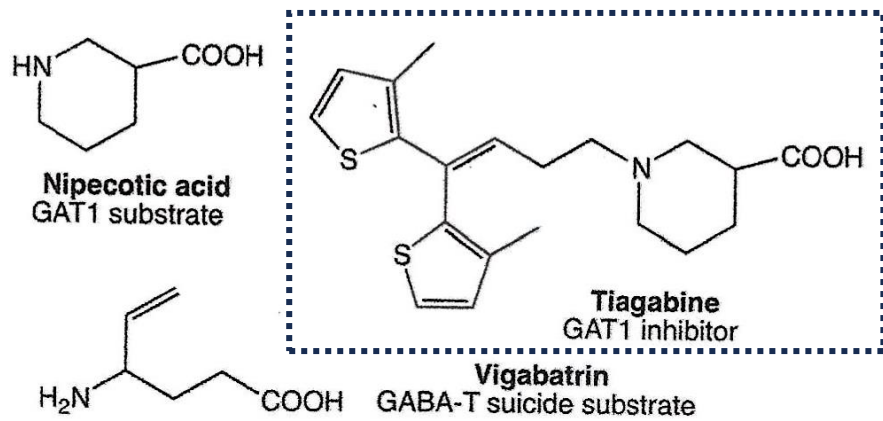
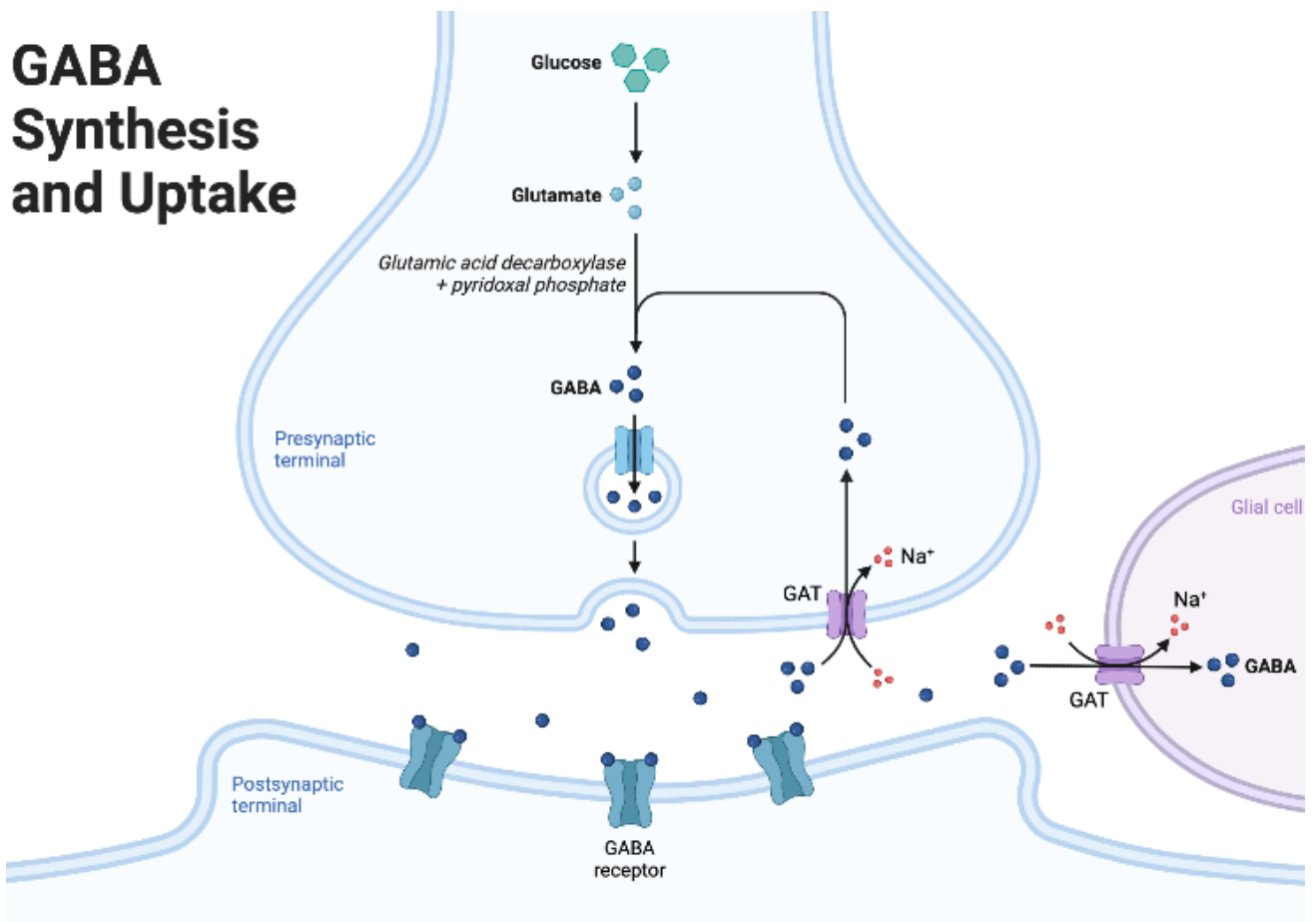


Fig. 8 GABA transport and enzyme inhibitors.



בפרה-סינפסה, גלוקוז הופך לגלוטמט שהופך לגאבא אשר נאגר בזיקולות ומשוחרר לרווח הסינפטי. גאבא עובר את הרווח הסינפטי, נקשר ומפעיל קולטני גאבא בתא הפוסט-סינפטי. הטרנספורטר GAT מחזיר את הגאבא לתוך התא הפרה-סינפטי וכתוצאה מכך חודרים קטיוני נתרן לנירון. באותה צורה GAT מחזיר גאבא ונתרן לתוך תא הגליה.

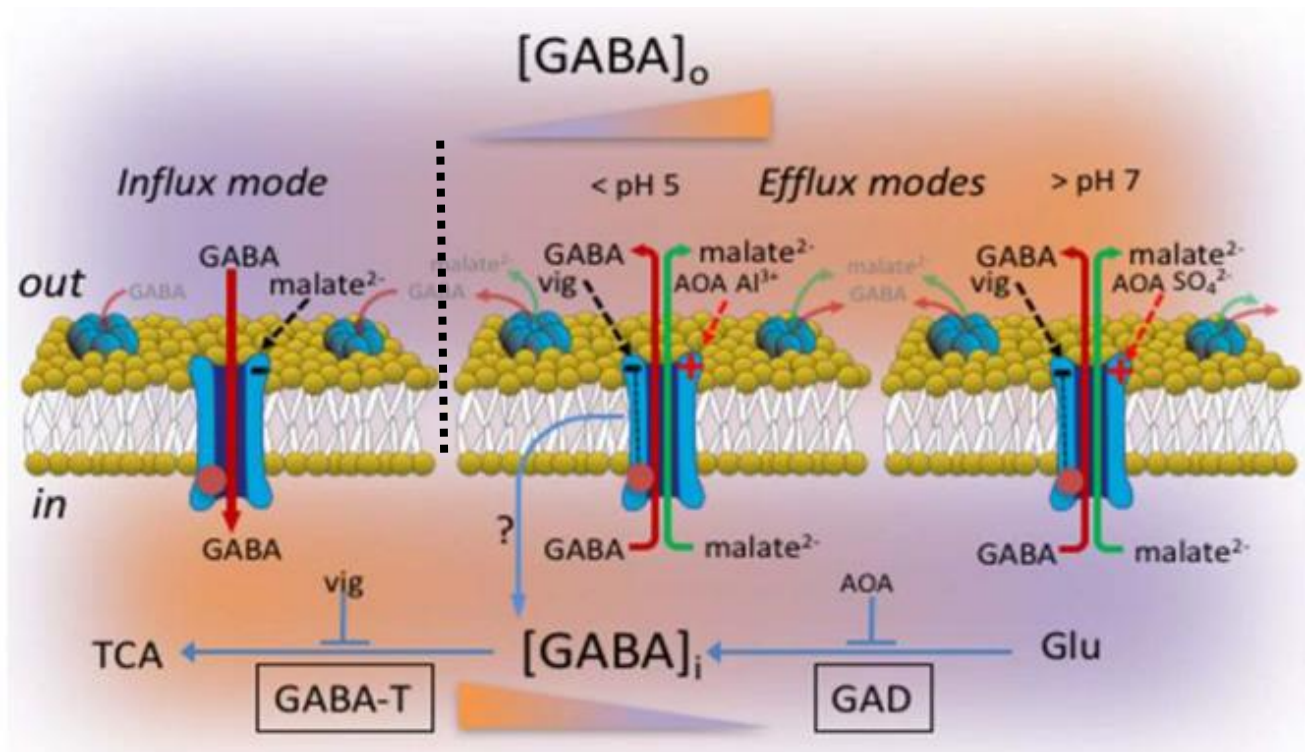
מתקיימים יחסי גומלין מורכבים בין הנירון הפרה-סינפטי, הנירון הפוסט-סינפטי ותאי הגליה הסמוכים.

Structural basis of GABA reuptake inhibition

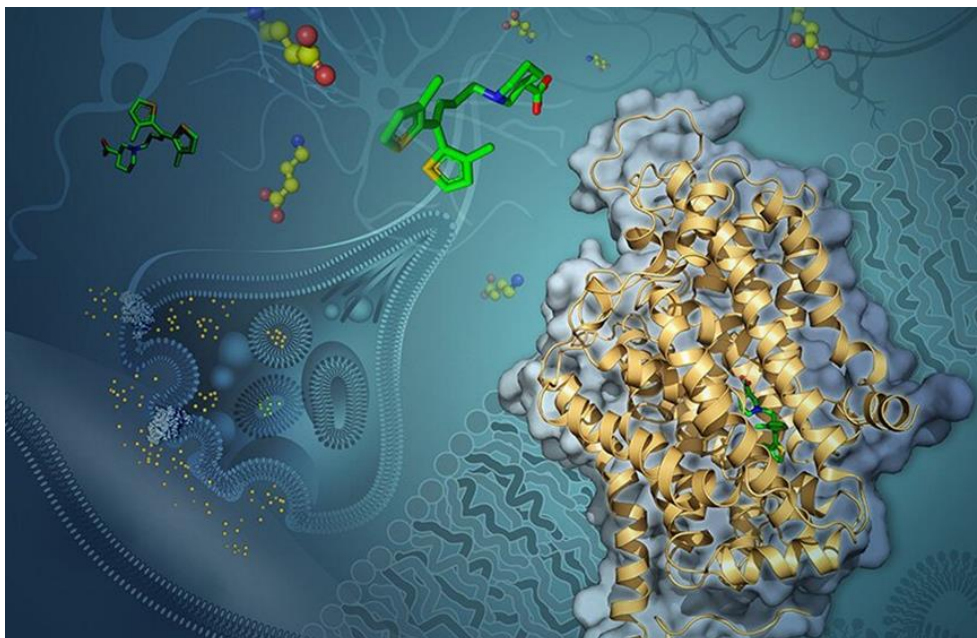
Zenia Motiwala, Nanda Gowtham Aduri, Hamidreza Shaye, Gye Won Han, Jordy Homing Lam, Vsevolod Katritch, Vadim Cherezov & Cornelius Gati

Nature volume 606, pages 820–826 (2022)

γ -Aminobutyric acid (GABA) transporter 1 (GAT1) regulates neuronal excitation of the CNS by clearing the synaptic cleft of the inhibitory NT GABA upon its release from synaptic vesicles. Elevating the levels of GABA in the synaptic cleft, by inhibiting GABA reuptake transporters, is an established strategy to treat neurological disorders, such as epilepsy. Here we determined the cryo-electron microscopy structure of full-length, wild-type human GAT1 in complex with its clinically used inhibitor **tiagabine**. Our structure reveals that tiagabine locks GAT1 in the **inward-open** conformation, by blocking the intracellular gate of the GABA release pathway, and thus suppresses NT uptake. Our results provide insights into the mixed-type inhibition of GAT1 by tiagabine. Its pharmacodynamic profile, confirmed by our experimental data, suggests initial binding of tiagabine to the substrate-binding site in the outward-open conformation, whereas our structure presents the drug stalling the transporter in the inward-open conformation, consistent with a two-step mechanism of inhibition. The presented structure of GAT1 gives crucial insights into the biology and pharmacology of this important NT transporter and provides blueprints for the rational design of neuromodulators.



גאבא נכנס לנאורון בעזרת הטרנספורטר והופך ל-TCA ע"י האנזים גאבא אמינוטרנספראז. ב-PH נמוך, גאבא יוצא מחוץ לתא ביחד עם מלאט שקשור לקטיון אלומיניום וב-PH גבוה יותר (פיזיולוגי) ביחד עם מלאט שקשור לאניון SO4.



Artist's rendering of GABA transporter 1 (GAT-1) embedded in a neuron's membrane. Tiagabine (green) blocks GAT-1 from shuttling the NT GABA (yellow and red) into the cell. (Illustration: Yekaterina Kadyshvskaya).

Structure, Function, and Modulation of γ -Aminobutyric Acid Transporter 1 (GAT1) in Neurological Disorders: A Pharmacoinformatic Prospective

Sadia Zafar and Ishrat Jabeen.

Front Chem. **2018**; 6: 397.

γ -Aminobutyric acid (GABA) Transporters (**GATs**) belong to sodium and chloride -dependent transporter family and are widely expressed throughout the brain. Notably, GAT1 is accountable for sustaining 75% of the synaptic GABA concentration and entails its transport to the GABA-A receptors to initiate the receptor-mediated inhibition of post-synaptic neurons. Imbalance in ion homeostasis has been associated with several neurological disorders related to the GABAergic system. However, inhibition of the GABA uptake by these transporters has been accepted as an effective approach to enhance GABAergic inhibitory neurotransmission in the treatment of seizures in epileptic and other neurological disorders. Here, we reviewed computational methodologies including molecular modeling, docking, and molecular dynamic simulations studies to underscore the structure and function of GAT1 in the GABAergic system. Additionally, various structure-activity relationships [SAR] and quantitative structure–activity relationship [QSAR] methodologies have been reviewed to probe the 3D structural features of inhibitors required to modulate GATs activity. Overall, present review provides an overview of crucial role of GAT1 in GABAergic system and its modulation to evade neurological disorders.

Transporters or solute carriers are membrane bound proteins involved in the transport of signaling molecules such as ions, nutrients, and various amino acids. The transport of the impermeant solutes against concentration gradient is ATP mediated. Among these transporters, **solute carrier (SLC)** transporter is one of the major classes of human transport proteins that act as symporters, antiporters, exchangers, and are classified into 55 families based on variation in structural elements and biological functions. However, SLC6 transporters (the sodium- and chloride-dependent NT transporter family) including γ -Aminobutyric acid transporters (**GATs**), norepinephrine transporter (**NET**), dopamine transporter (**DAT**), and serotonin transporter (**SERT**) encoded by *SLC6A1*-

4 genes in humans are specifically known to be important for efficient neuronal synaptic transmission hence providing neurotransmitter homeostasis in the CNS.

NET, DAT, and SERT are further classified under monoamine transporters whereas GATs are amino acid transporters also known as GABA NT transporters. The mammalian GATs are categorized into four subtypes, GAT1-3 and **BGT1** (**B**etaine **G**ABA **T**ransporter) with respect to their amino acid sequence and pharmacological properties. Briefly, GAT1 and GAT3 subtypes accounts for major proportion in CNS. Peculiarly, GAT1 is mainly expressed throughout the brain in neurons; specifically at the **presynaptic** terminals of the axons and in minute concentration in ganglia whereas GAT3 is mainly localized at the **perisynaptic astrocytes**. Nevertheless, GAT2/BGT1 are expressed in the liver, kidney, meninges as well as at the blood brain barrier (BBB).

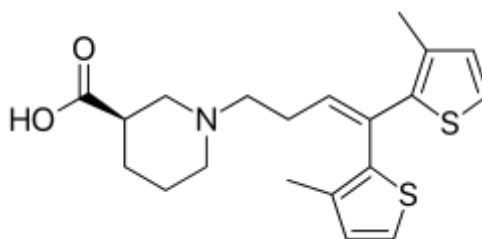
The **imbalance** in homeostasis of various **ions** including Na⁺ and Cl⁻ due to dysregulation of monoamine [MA] transporters at neuronal cells is widely associated with the modulation of anxiety, appetite, mood, attention, depression, and aggression. However, dysregulation of GATs (amino acid transporters), under pathological conditions results in extra removal of GABA NT from the synapse thereby leads to severe mental illnesses like Parkinson's disease, Alzheimer, schizophrenia, and seizures in epilepsy. Generally, imbalance in GABAergic neuronal circuits due to lowered expression of glutamic acid decarboxylase (**GAD**), a key enzyme for the conversion of excitatory NT glutamate into inhibitory NT GABA in the presynaptic neuron, is affiliated with onset of epileptic seizures. Moreover, decreased levels of GABA transaminase (**GABA-T**), a known catabolizer of GABA into succinic semialdehyde, are also profound in choreoathetosis, encephalopathy, hypersomnolence, Alzheimer's disease, and epilepsy. The lower GABA-T propagates the higher levels of GABA in the intraneuronal cytoplasm that causes certain pathological/psychiatric and pharmacological effects. Markedly, as GATs are in direct contact with the GABA NT in the extracellular space therefore, of all the stated GABAergic system components, GATs have attained significant importance for maintaining concentration gradient during abnormal conditions.

Notably, GAT1 is mainly involved in the GABA binding and transport from the cytoplasm to extracellular space (reverse mode) and from the extracellular space back into the cytoplasm (forward mode). Thus, malfunctioning of GAT1 may provoke delay in communication with the post-synaptic GABA receptors which may result in various neurological disorders. Given the pivotal role of GAT1 in GABAergic transport mechanism, it has been recognized as potential therapeutic target for decades. Therefore, inhibition of GABA re-uptake transport either through clinically tested **GABA reuptake inhibitors (GRIs)** or GAT1 selective antiepileptic FDA approved drug **Tiagabine** to block the extra removal of GABA from synapse, is the most accepted strategy to maintain a concentration gradient and normal activity of GABA at the synaptic clefts. Thus, this review highlights the structural and functional properties of GAT1 and elucidates the important 3D structural features of its antagonists. Additionally, pharmaco-informatics strategies including quantitative structure-activity relationship (QSAR), pharmacophore modeling, homology modeling, molecular docking, and molecular dynamics (MD) studies have been highlighted to underscore the overall binding hypothesis of human γ -Aminobutyric acid transporter (hGAT1) modulators.

Knowledge of the structure and function of GABA transporters continues to increase due to recent advancements in structural biology. In molecular mechanism perspective, the efforts to understand the structure and function of GATs are mainly compromised due to lack of crystal structure of mammalian GATs. However, the crystal structures of bacterial and fly homologs of GATs aids to comprehend the pharmacology of GATs. Until now, only a single GAT1 selective FDA approved drug - **Tiagabine** is available against one of the most notable neurological disorder epilepsies that is caused due to dysregulation of GAT1. Various molecular modeling studies reported that one of the sodium ions in binding pocket of GAT1 form electrostatic interactions with Tiagabine. This may depict the importance of one sodium ion in the translocation cycle of hGAT1. Moreover, the residues G65 and Y140 of GAT1 are also observed crucial for the formation of hydrogen bond either with the docked substrate or inhibitors. Overall, the binding hypothesis of Tiagabine and its derivatives suggests that carboxylic acid moiety in the basic scaffold may contribute positively to achieving high

inhibitory potency (IC50) against hGAT1. However, substitution of large functional groups on the thiophene rings (aromatic moieties) of Tiagabine may result in less potent GAT1 inhibitors. Therefore, this could provide a rationale to design more potent GAT1 inhibitors to mediate fast inhibitory neurotransmission.

תִּיאָגַבִּין - TIAGABINE



Tiagabine (trade name "Gabitril") is an anticonvulsant medication that is used in the treatment of epilepsy. The drug is also used off-label in the treatment of anxiety disorders and panic disorder.

Medical uses

Tiagabine is approved by FDA as an adjunctive treatment for partial seizures in individuals of age 12 and up. It may also be prescribed off-label by physicians to treat anxiety disorders and panic disorder as well as neuropathic pain (including fibromyalgia). For anxiety and neuropathic pain, tiagabine is used primarily to augment other treatments. Tiagabine may be used alongside selective serotonin reuptake inhibitors [**SSRIs**], serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors [**SNRIs**], or benzodiazepines for anxiety, or antidepressants, **gabapentin**, other anticonvulsants, or opioids for neuropathic pain. It is effective as monotherapy and combination therapy with other antiepileptic drugs in the treatment of partial seizure.

Side effects

Side effects of tiagabine are dose related. The most common side effect of tiagabine is dizziness. Other side effects that have been observed with a rate of statistical significance relative to placebo include asthenia, somnolence, nervousness, memory impairment, tremor, headache, diarrhea, and depression. Adverse effects such as confusion, aphasia (difficulty speaking clearly)/stuttering, and paresthesia (a tingling sensation in the body's extremities, particularly the hands and fingers)

may occur at higher dosages of the drug (e.g., over 8 mg/day). Tiagabine may induce seizures in those without epilepsy, particularly if they are taking another drug which lowers the seizure threshold. There may be an increased risk of psychosis with tiagabine treatment, although data is mixed and inconclusive. Tiagabine can also reportedly interfere with visual color perception.

Warning: CNS depression, Dermatologic reactions, Generalized weakness, Ophthalmic effects & Suicidal ideation.

Overdose: Tiagabine overdose can produce neurological symptoms such as lethargy, single or multiple seizures, status epilepticus, coma, confusion, agitation, tremors, dizziness, dystonia / abnormal posturing, and hallucinations, as well as respiratory depression, tachycardia, hypertension, and hypotension. Overdose may be fatal especially if the victim presents with severe respiratory depression and/or unresponsiveness.

Pharmacology

Tiagabine **increases the level of GABA**, the major inhibitory NT in the CNS, by blocking the GABA transporter 1 (GAT-1), and hence is classified as a GABA reuptake inhibitor (GRI).

Pharmacodynamics

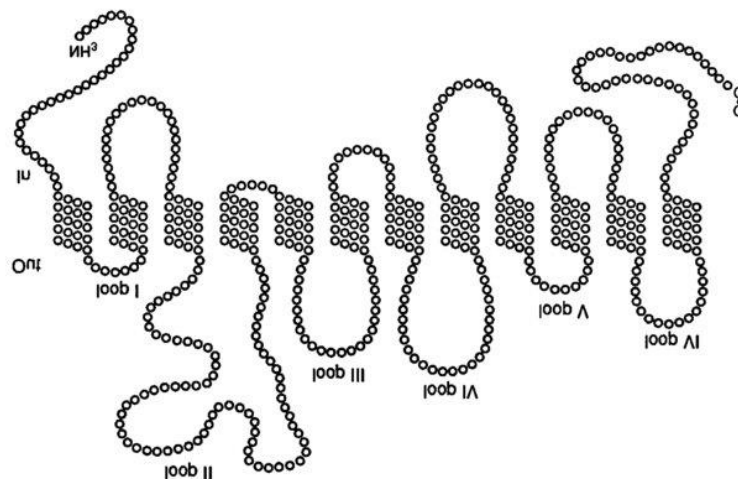
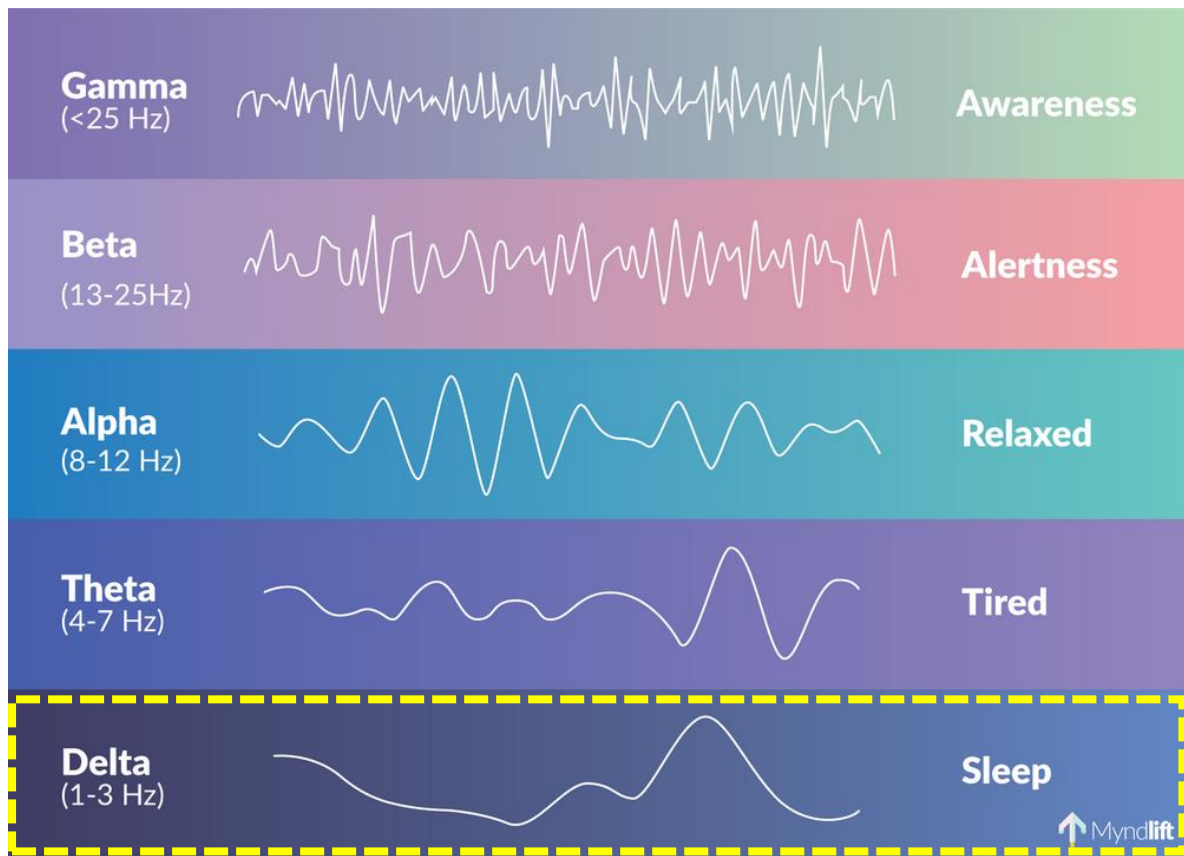
Tiagabine is primarily used as an anticonvulsant in the treatment of epilepsy as a supplement. Although the exact mechanism by which Tiagabine exerts its antiseizure effect is unknown, it is thought to be related to its ability to **increase the activity of gamma aminobutyric acid (GABA)**, the central nervous system's major inhibitory NT.

Tiagabine attaches to the GABA uptake carrier's recognition sites. Tiagabine is thought to block GABA uptake into presynaptic neurons because of this action, allowing more GABA to be available for receptor binding on the surfaces of post-synaptic cells.

Effects on cortical delta oscillations

Tiagabine enhances the power of cortical **delta** (< 4 Hz) oscillations up to **1000%!** relative to placebo, which may result in an EEG or MEG signature resembling **non-rapid eye movement sleep [N-REM]** even while the person who has taken tiagabine is awake and conscious.

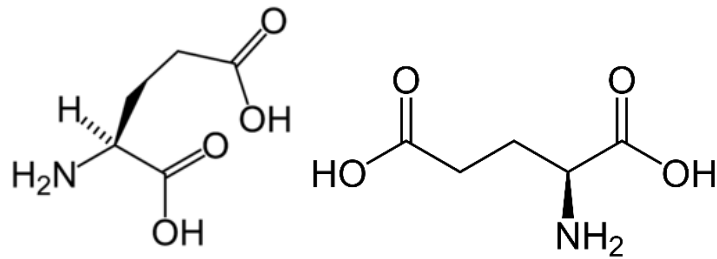
This demonstrates that cortical delta activity and wakeful consciousness are not mutually exclusive, i.e., high amplitude delta oscillations are not always a reliable indicator of **unconsciousness**.



GAT-1 is composed of 12 Trans Membrane domains,
with 6 extracellular loops (I-VI).

both N-terminal & C-terminal domains are intercellular.

קולטני גלוטמט



מבנה ה- L-Glutamate

Glutamate is the most abundant excitatory NT in the vertebrate nervous system. At chemical synapses, glutamate is stored in vesicles. Nerve impulses trigger the release of glutamate from the presynaptic cell. Glutamate acts on ionotropic and metabotropic (G-protein coupled) receptors. In the opposing postsynaptic cell, glutamate receptors, such as the NMDA receptor or the AMPA receptor, bind glutamate and are activated.

Because of its role in synaptic plasticity, glutamate is involved in cognitive functions such as learning and memory in the brain. The form of plasticity known as long-term potentiation [LTP] takes place at glutamatergic synapses in the hippocampus, neocortex, and other parts of the brain. Glutamate works not only as a point-to-point transmitter, but also through spill-over synaptic crosstalk between synapses in which summation of glutamate released from a neighboring synapse creates extra synaptic signaling/volume transmission. In addition, glutamate plays important roles in the regulation of growth cones and synaptogenesis during brain development.

Pharmacology

The drug phencyclidine (more commonly known as **PCP** or 'Angel Dust') antagonizes glutamic acid non-competitively at the NMDA receptor. For the same reasons, dextromethorphan and ketamine also have strong dissociative and hallucinogenic effects. Acute infusion of the drug eglumetad (also known as eglumegad or LY354740), (an agonist of the metabotropic glutamate receptors 2 and 3) resulted in a marked diminution of **yohimbine**-induced stress response in bonnet macaques (*Macaca radiata*); chronic oral administration of eglumetad in those animals led to markedly reduced baseline cortisol levels (approximately

50 percent) in comparison to untreated control subjects. Eglumetad has also been demonstrated to act on the **metabotropic glutamate receptor 3 (GRM3)** of human adrenocortical cells, downregulating aldosterone synthase, CYP11B1, and the production of adrenal steroids (i.e. aldosterone and cortisol). Glutamate does not easily pass the blood brain barrier, but, instead, is transported by a high-affinity transport system. It can also be converted into glutamine.

Glutamate toxicity can be reduced by antioxidants, and the psychoactive principle of cannabis, **tetrahydrocannabinol (THC)**, and the non-psychoactive principle **cannabidiol (CBD)**, and other cannabinoids, is found to block glutamate neurotoxicity with a similar potency, and thereby potent antioxidants.

בעוד ש-THC מדכא שחרור עודף של גלוטמט מתאי עצבים במוח, גמילה מהמולקולה גורמת לשחרור מוגבר שלה שמחריף את תסמיני הגמילה מהמולקולה.

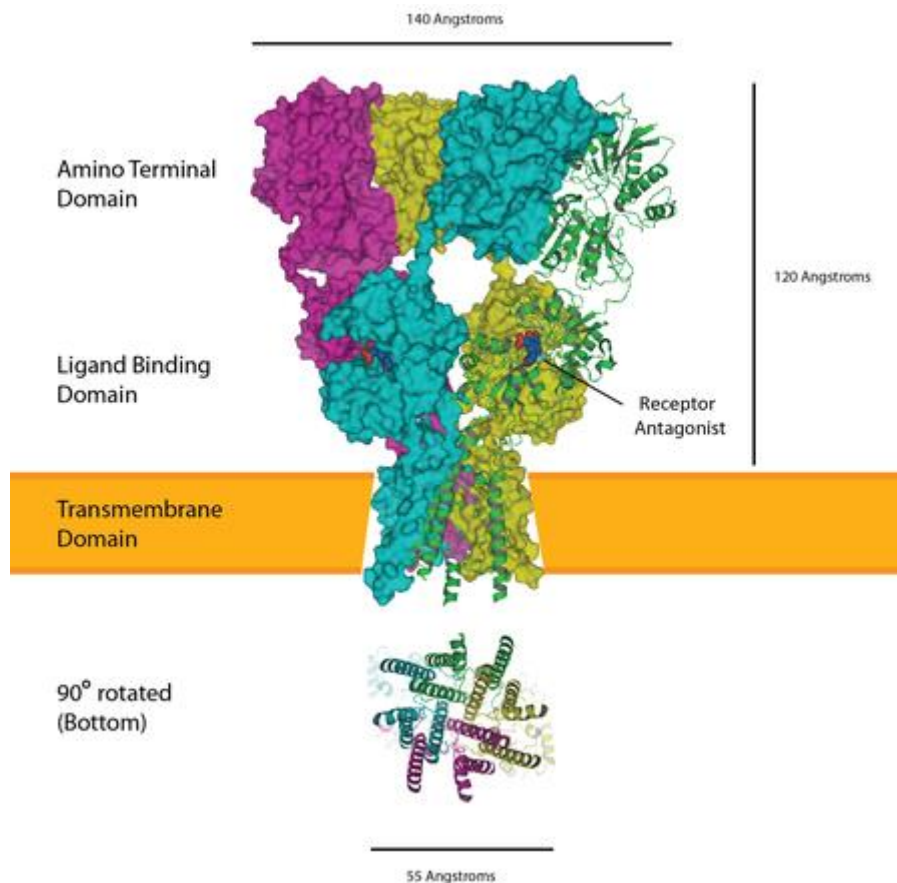
Glutamate receptors

Glutamate receptors are synaptic and non-synaptic receptors located primarily on the membranes of neuronal and glial cells. Glutamate (the conjugate base of glutamic acid) is abundant in the human body, but particularly in the nervous system and especially prominent in the human brain where it is the body's most prominent NT, the brain's main excitatory NT, and also the precursor for GABA, the brain's main inhibitory NT.

Glutamate receptors are responsible for the glutamate-mediated postsynaptic excitation of neural cells, and are important for neural communication, memory formation, learning, and regulation.

Glutamate receptors are implicated in several neurological conditions. Their central role in excitotoxicity and prevalence in the CNS has been linked or speculated to be linked to many neurodegenerative diseases, and several other conditions have been further linked to glutamate receptor **gene mutations** or receptor autoantigen/antibody activity.

התגובה לשליחים עצביים שונים תלויה ברקע התורשתי האישי של האדם.

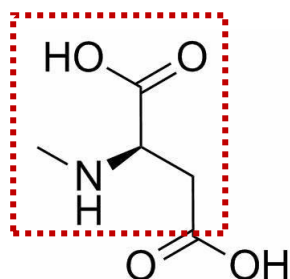


Glutamate Receptor

Mammalian glutamate receptors are classified based on their pharmacology. However, glutamate receptors in other organisms have different pharmacology, and therefore these classifications do not hold. One of the major functions of glutamate receptors appears to be the modulation of synaptic plasticity, a property of the brain thought to be vital for memory and learning. Both **metabotropic** and **ionotropic** glutamate receptors have been shown to influence synaptic plasticity. An increase or decrease in the number of ionotropic glutamate receptors on a postsynaptic cell may lead to long-term potentiation [LTP] or long-term depression [LTD] of that cell, respectively. Additionally, metabotropic glutamate receptors may modulate synaptic plasticity by regulating postsynaptic protein synthesis through second messenger systems. Research shows that glutamate receptors are present in CNS glial cells as well as neurons. These glutamate receptors are suggested to play a role in modulating gene expression in glial cells, both during the proliferation and differentiation of glial precursor cells in brain development and in mature glial cells.

Glutamate receptors serve to facilitate the impact of the NT glutamate in the CNS. These receptors are pivotal in excitatory synaptic transmission, synaptic plasticity, and neuronal development. They are vital for functions like learning, memory, and neuronal communication.

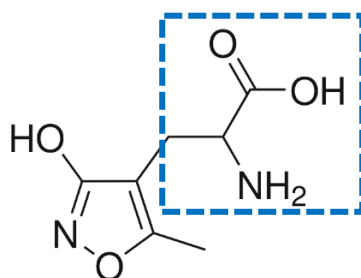
Various subtypes of glutamate receptors, such as **NMDA** (**N**-methyl-**D**-aspartate), **AMPA** (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), and **kainate** receptors, have distinct roles in synaptic transmission and plasticity.



NMDA

NMDA receptors: These receptors are involved in synaptic plasticity, learning, and memory. They are unique in that they require both glutamate and the co-agonist **glycine** to activate, and they are also voltage-dependent, meaning they only open when the postsynaptic membrane is depolarized. NMDA receptors are permeable to calcium ions, which can trigger intracellular signaling pathways that lead to changes in synaptic strength.

AMPA receptors and Synaptic Plasticity: These receptors mediate most of the fast excitatory synaptic transmission in the brain. They are permeable to sodium and potassium ions and are responsible for the rapid depolarization of the postsynaptic membrane that underlies the excitatory postsynaptic potential (EPSP). AMPA receptors are also involved in synaptic plasticity, particularly in the early stages of long-term potentiation (LTP).



AMPA

The α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (also known as AMPA receptor, **AMPA**, or quisqualate receptor) is an ionotropic transmembrane receptor for glutamate (iGluR) that mediates fast synaptic transmission in the CNS. It has been traditionally classified as a non-NMDA-type receptor, along with the kainate receptor. Its name is derived from its ability to be activated by the artificial glutamate analog AMPA. The receptor was first named the "quisqualate receptor" by Watkins and colleagues after a naturally occurring agonist quisqualate and was only later given the label "AMPA receptor". The GRIA2-encoded AMPA receptor ligand binding core (GluA2 LBD) was the first glutamate receptor ion channel domain to be crystallized.

Structure and function:

Subunit composition

AMPA receptors are composed of four types of subunits encoded by different genes, designated as GRIA1 (also named GluA1 or GluR1), GRIA2 (also named GluA2 or GluR2), GRIA3 (also named GluA3 or GluR3), and GRIA4 (also called GluA4 or GluRA-D2), which combine to form tetramers. Most AMPARs are heterotetrameric, consisting of symmetric 'dimer of dimers' of GluA2 and either GluA1, GluA3 or GluA4. Dimerization starts in the endoplasmic reticulum [ER] with the interaction of N-terminal LIVBP domains, then "zips up" through the ligand-binding domain into the transmembrane ion pore.

The conformation of the subunit protein in the plasma membrane caused controversy for some time. While the amino acid sequence of the subunit indicated that there seemed to be four transmembrane domains (parts of the protein that pass through the plasma membrane), proteins interacting with the subunit indicated that the N-terminus seemed to be extracellular, while the C-terminus seemed to be intracellular. However, if each of the four transmembrane domains went all the way through the plasma membrane, then the two termini would have to be on the same side of the membrane. It was eventually discovered that the second "transmembrane" domain does not in fact cross the membrane at all, but kinks back on itself within the membrane and returns to the intracellular side. When the four subunits of the tetramer come together, this second membranous domain forms the ion-permeable pore of the receptor. AMPAR subunits differ most in their C-terminal sequence,

which determines their interactions with scaffolding proteins. All AMPARs contain PDZ-binding domains, but which PDZ domain they bind to differs. For example, GluA1 binds to SAP97 through SAP97's class I PDZ domain, while GluA2 binds to PICK1 and GRIP/ABP. Of note, AMPARs cannot directly bind to the common synaptic protein PSD-95 owing to incompatible PDZ domains, although they do interact with PSD-95 via stargazin (the prototypical member of the TARP family of AMPAR auxiliary subunits).

Phosphorylation of AMPARs can regulate channel localization, conductance, and open probability. GluA1 has four known phosphorylation sites at serine 818 (S818), S831, threonine 840, and S845 (other subunits have similar phosphorylation sites, but GluR1 has been the most extensively studied). S818 is phosphorylated by protein kinase C [PKC] and is necessary for long-term potentiation (LTP; for GluA1's role in LTP, see below). S831 is phosphorylated by CaMKII and PKC during LTP, which helps deliver GluA1-containing AMPAR to the synapse and increases their single channel conductance. The T840 site was more recently discovered, and has been implicated in LTD. Finally, S845 is phosphorylated by PKA which regulates its open probability.

Ion channel function

Each AMPAR has four sites to which an agonist (such as glutamate) can bind, one for each subunit. The binding site is believed to be formed by the N-terminal tail and the extracellular loop between transmembrane domains three and four. When an agonist binds, these two loops move towards each other, opening the pore. The channel opens when two sites are occupied and increases its current as more binding sites are occupied. Once open, the channel may undergo rapid desensitization, stopping the current. The mechanism of desensitization is believed to be due to a small change in angle of one of the parts of the binding site, closing the pore. AMPARs open and close quickly (1ms) and are thus responsible for most of the fast excitatory synaptic transmission in the CNS. The AMPAR's permeability to calcium and other cations, such as sodium and potassium, is governed by the GluA2 subunit. If an AMPAR lacks a GluA2 subunit, then it will be permeable to sodium, potassium, and calcium. The presence of a GluA2 subunit will almost always render the channel impermeable to calcium. This is determined by post-

transcriptional modification — RNA editing — of the Q-to-R editing site of the GluA2 mRNA. Here, A→I editing alters the uncharged amino acid glutamine (Q) to the positively charged arginine (R) in the receptor's ion channel. The positively charged amino acid at the critical point makes it energetically unfavorable for calcium to enter the cell through the pore. Almost all the GluA2 subunits in CNS are edited to the GluA2(R) form. This means that the principal ions gated by AMPARs are sodium and potassium, distinguishing AMPARs from NMDA receptors (the other main ionotropic glutamate receptors in the brain), which also permit calcium influx. Both AMPA and NMDA receptors, however, have an equilibrium potential near 0 mV. The prevention of calcium entry into the cell on activation of GluA2-containing AMPARs is proposed to guard against excitotoxicity.

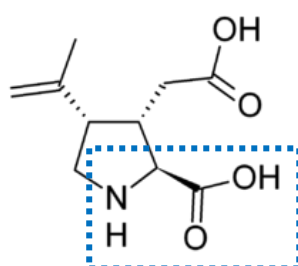
The subunit composition of the AMPAR is also important for the way this receptor is modulated. If an AMPAR lacks GluA2 subunits, then it is susceptible to being blocked in a voltage-dependent manner by a class of molecules called polyamines. Thus, when the neuron is at a depolarized membrane potential, polyamines will block the AMPAR channel more strongly, preventing the flux of potassium ions through the channel pore. GluA2-lacking AMPARs are, thus, said to have an **inwardly rectifying** I/V curve, which means that they pass less outward current than inward current at equivalent distance from the reversal potential. Calcium permeable AMPARs are found typically early during postnatal development on neocortical pyramidal neurons, some interneurons, or in dopamine [DA] neurons of the ventral tegmental area after the exposure to an addictive drug.

Alongside RNA editing, alternative splicing allows a range of functional AMPA receptor subunits beyond what is encoded in the genome. In other words, although one gene (*GRIA1–GRIA4*) is encoded for each subunit (GluA1–GluA4), splicing after transcription from DNA allows some exons to be translated interchangeably, leading to several functionally different subunits from each gene.

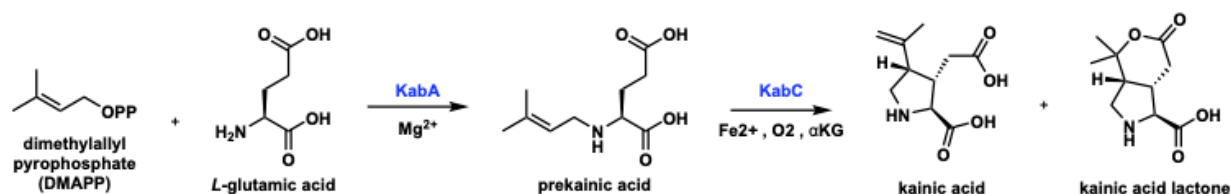
The flip/flop sequence is one such interchangeable exon. A 38-amino acid sequence found prior to (i.e., before the N-terminus of) the fourth membranous domain in all four AMPAR subunits, it determines the speed of **desensitisation** of the receptor and the speed at which the

receptor is **resensitised** and the rate of channel closing. The flip form is present in prenatal AMPA receptors and gives a sustained current in response to glutamate activation.

Kainate receptors: These receptors are involved in both pre- and postsynaptic signaling and are thought to play a role in regulating synaptic transmission and plasticity. They are activated by the NT kainate and are permeable to both sodium and potassium ions. Kainate receptors are expressed in a variety of brain regions and are involved in processes such as sensory processing, motor control, and learning and memory.



Kainic acid is utilized in primary neuronal cell cultures and in the acute brain slice preparation to study the physiological effect of excitotoxicity and assess the neuroprotective capabilities of potential therapeutics.



Kainic acid is a potent CNS excitant that is used in epilepsy research to induce seizures in experimental animals, at a typical dose of 10–30 mg/kg in mice. In addition to inducing seizures, kainic acid is excitotoxic and epileptogenic. Kainic acid induces seizures via activation of kainate receptors containing the GluK2 subunit and through activation of AMPA receptors, for which it serves as a partial agonist. Also, infusion with kainic acid in the hippocampus of animals results in major damage of pyramidal neurons and subsequent seizure activity.

Each subtype of glutamate receptor has a unique function and plays a crucial role in neuronal communication and plasticity.

גלוטמט הוא אחד המרכיבים העיקריים בהרבה חלבונים. חומצה גלוטמית היא אחת מחומצות האמינו הנפוצות ביותר בגוף האדם. בנסיבות רגילות, ניתן להשיג מספיק מהמעביר העצבי (נוירורנסמיטור) הזה באמצעות המזון. גלוטמט נחשב לחומצה אמינית לא חיונית. משמעות הדבר היא כי הגוף יכול לייצר אותו מחומצות אמינו אחרות.

החומצה הגלוטמית נקשרת ליותר מ- 90% מכל הסינפסות במוח האנושי.

הגלוטמט ממלא תפקיד מהותי בפלסטיות הסינפטית. בגלל זה, זה קשור במיוחד לתפקודים קוגניטיביים מתקדמים כמו זיכרון ולמידה. צורה ספציפית של פלסטיות, המכונה העצמה לטווח הארוך, מתרחשת בסינפסות גלוטמטרגיות באזורים כמו ההיפוקמפוס או קליפת המוח.

לגלוטמט יש גם מספר יתרונות בריאותיים כאשר הוא נצרך במתינות באמצעות התזונה. עם זאת, עודפי גלוטמט יכולים לגרום לתופעות שליליות.

גלוטמט אינו מסוגל לחצות את מחסום הדם-מוח בפני עצמו. עם זאת, הוא עובר דרך מערכת העצבים המרכזית באמצעות מערכת הובלה בעלת זיקה גבוהה ע"י חלבונים נשאים.

ניתן לחלק את קולטני הגלוטמט לשלושה סוגים: קולטני AMPA, קולטני NMDA וקולטני גלוטמט מטאבוטרופיים. חלק מהמומחים מזהים סוג רביעי, המכונה קולטני קינאט שנמצאים בכל אזורי המוח.

במערכת העצבים המרכזית מסונתז גלוטמט מגלוטמין בעזרת האנזים גלוטמינז. הסינתזה של גלוטמט יכולה להתרחש הן בנוירונים פרה-סינפטיים והן בתאי הגליאה המקיפים אותם.

גלוטמט הוא חומר המוצא לנוירורנסמיטר אחר חשוב מאוד, GABA. תהליך הטרנספורמציה מתבצע על ידי פעולת האנזים גלוטמט דקרבווקסילאז.

מנגנון הפעולה

הקולטן AMPA נקשר לאגוניסט L-glutamate הקולטן הזה בנוי מתחום האמינו, המחייב קשירת ליגנד ותחום הטרנס-ממברנה,

גלוטמט מפעיל את השפעתו על הגוף על ידי קשירה לארבעה סוגים שונים של קולטנים: קולטני AMPA, קולטני NMDA, קולטני גלוטמט מטבוטרופיים וקולטני קינאט. רובם ממוקמים בתוך מערכת העצבים המרכזית.

למעשה, הרוב המכריע של קולטני הגלוטמט נמצאים על הדנדריטים של תאים פוסט-סינפטיים; והם נקשרים למולקולות המשתחררות לחלל התוך-סינפטי על ידי תאים פרה-סינפטיים. מצד שני, הם נמצאים גם בתאים כמו אסטרוציטים ואוליגודנדרוציטים.

ניתן לחלק את קולטני הגלוטמט לשני תת-סוגים: יונטרופיים ומטבוטרופיים.

קולטנים יונוטרופיים

לקולטני הגלוטמט היונוטרופיים מאפשרים ליוני נתרן, אשלגן, ולעיתים גם סידן להיכנס לתאי העצבים במוח בתגובה לקשירת הגלוטמט. כאשר מתרחשת קשירה, האגוניסט ממריץ את הפעולה הישירה של הנקבובית המרכזית של הקולט, תעלת יונים, ובכך מאפשר מעבר של היונים דרך קרומית התא.

מעבר יוני נתרן, אשלגן וסידן גורם לזרם מעורר פוסט-סינפטי. זרם זה מעלה ואם מופעלים מספר מספיק של קולטני גלוטמט, ניתן להגיע לפוטנציאל הפעולה בניירון הפוסט-סינפטי.

כל סוגי הקולטנים לגלוטמט מסוגלים לייצר זרם מעורר פוסט-סינפטי. עם זאת, המהירות והמשך של זרם זה שונים לכל אחד מהם. לכן לכל אחד מהם השפעות שונות על מערכת העצבים.

קולטנים מטבוטרופיים

קולטני גלוטמט מטבוטרופיים שייכים לתת-משפחת G-protein coupled receptors [GPCRs]. הם מחולקים לשלוש קבוצות, שמחולקות לשמונה תת-סוגים במקרה של יונקים.

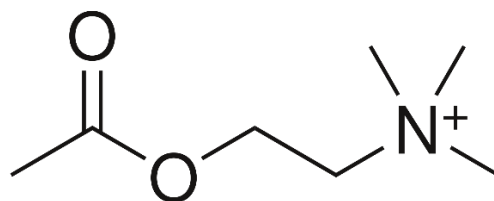
קולטנים אלה מורכבים משלושה חלקים: האזור החוץ תאי, האזור הטרנס-ממברנלי והאזור התוך תאי. תלוי במקום בו מתרחש הקשר עם מולקולות הגלוטמט, השפעה שונה תתרחש בגוף או במערכת העצבים.

האזור החוץ תאי מורכב ממודול המכונה "Venus flytrap" האחראי על קשירת הגלוטמט. הוא מורכב מחלק עשיר בציטטאין שממלא תפקיד מהותי בהעברת שינוי הזרם לעבר החלק של הטרנס-ממברנה.

אזור הטרנס-ממברנה מורכב משבעה חלקים, ותפקידו העיקרי הוא לחבר את האזור החוץ תאי לאזור התוך תאי, שם בדרך כלל מתרחש צימוד החלבון.

קשירת מולקולות הגלוטמט באזור החוץ-תאי גורמת לזירחון של חלבונים בתוך התא. זירחון החלבונים משפיע על מספר גדול של נתיבים ביוכימיים ותעלות יונים בתא. כתוצאה מכך, קולטנים מטבוטרופיים יכולים לגרום למגוון רחב מאוד של השפעות פיזיולוגיות.

5. מערכת האצטילכולין



אצטילכולין (Acetylcholine או ACh) הוא מולקולה פחמימנית קטנה המשמשת בבעלי חיים רבים כולל האדם כמוליך עצבי – חומר המשוחרר על ידי תאי עצב כדי להעביר את המסר שלהם לתאים אחרים. השם נלקח מהמבנה הכימי - הוא מורכב מנגזרת של חומצה אצטית וכולין. המקור של אצטילכולין במוח הוא בקבוצות קטנות של תאים בגזע המוח (ponto mesencephalo tegmental complex) ובתחתית המוח הקדמי (Nucleus basalis). האצטילכולין משמש מוליך עצבי בין תאי העצב המוטוריים והשרירים, במערכת העצבים האוטונומית המווסתת את פעילות האיברים הפנימיים, ובמערכת העצבים המרכזית שם הוא אחד ממוליכים עצביים רבים.

פעולת האצטילכולין בסינפסה

כמו חומרים ביולוגיים פעילים אחרים, אצטילכולין נקשר לקולטנים הנמצאים על פני קרום תא המטרה. הפעילות הנוצרת בהשפעת הקישור של אצטילכולין לקולטנים אלו מכונה פעילות כולינרגית. קיימים שני סוגים של קולטנים לאצטילכולין - ניקוטיני ומוסקריני. שמות הקולטנים האלה נלקחו מחומרים המפעילים אותם באופן בררני (סלקטיבי): ניקוטין (Nicotine) הנמצא בצמח הטבק, ומוסקרין (Muscarine) הנמצא בפטרייה אמניטה מוסכריה.

השפעת האצטילכולין על קולטנים ניקוטיניים

הקולטן הניקוטיני לאצטילכולין הוא תעלה יונית החדירה, כאשר היא נפתחת, ליונים החיוביים נתרן אשלגן וסידן. כאשר אצטילכולין נקשר לתעלה הוא גורם לפתיחתה ותנועה של היונים בהתאם למפל הריכוזים שלהם במשך מספר אלפיות השנייה, ובכך נגרמת דפולריזציה של קרום התא. קולטנים ניקוטיניים נמצאים בצמתי עצב-שריר, בגנגליונים אוטונומיים (גם סימפטיים וגם פארא-סימפטיים), ובמערכת העצבים המרכזית. בצומתי המעבר שבין העצבים לשרירים, האצטילכולין משמש כמעורר הגורם לשרירים להתכווץ.

השפעת האצטילכולין על קולטנים מוסקריניים

לקולטן המוסקריני לאצטילכולין אופן פעולה מסובך וממושך יותר. זהו קולטן המצומד לחלבון G. קישור לקולטן מפעיל שרשרת תגובות ביוכימית בתוך התא, אשר בסופה פתיחה או סגירה של תעלות יוניות על-פני הקרום ובכך שינוי חשמלי קל, הנמשך מאות אלפיות השנייה עד מספר שניות. לפיכך, לאצטילכולין המפעיל את הקולטן המוסקריני יש השפעה מווסתת (מודולטורית). הקולטנים נמצאים בחלקים שונים של מערכת העצבים המרכזית, ועל תאים של איברים פנימיים המעוצבבים על ידי המערכת הפארא-סימפתטית. רבים מהתאים הללו הם תאי שריר חלק. פעילות כולינרגית מוסקרינית גורמת למשל להצרה של האישונים, האטה של הדופק, הפרשת רוק, כיווץ סימפונות הריאה, הפעלת המעי, כיווץ שלפוחית השתן ועוד.

תפקיד אצטילכולין במערכת העצבים המרכזית

במערכת העצבים המרכזית אצטילכולין הוא מוליך עצבי אחד בין רבים, ולכן קשה לייחס לו פעילות ייחודית ונבדלת. עם זאת, ניתן להראות השפעה חשובה שלו על תפקודים כמו המעבר בין שינה לערנות, ותהליכים תאיים של זיכרון ולמידה.

האצטילכולין מעורב בתהליכי ויסות ושליטה של עיבוד מידע מלמעלה-למטה, המאפשרים מתן עדיפות למידע רלוונטי על פני מידע לא רלוונטי.

לפגיעה במערכת הכולינרגית במוח יש, כנראה, תפקיד בהתפתחות מחלת אלצהיימר, שהיא הפרעה הרסנית, המשפיעה על אוכלוסייה מבוגרת על ידי פגיעה בזיכרון ובתפקודים קוגניטיביים אחרים. אובדן הזיכרון במחלת אלצהיימר נגרם מהתדרדרות הניורונים אשר מפרישים את האצטילכולין.

אצטילכולין קשור לזיכרון ולמידה: במוחן של חולדות בסביבה מרובת גירויים נמצאו ריכוזים גבוהים שלו. אגדת השוקולד ותרומתו להצלחה במבחנים נולדה משום שהאנזים יוצר האצטילכולין מצוי בו. תרומתו הקוגניטיבית של השוקולד הוכחה אמנם עבור חולדות, אולם לא לגבי בני אדם. על האזורים שבהם עובר האצטילכולין נמנה ההיפוקמפוס, מעבד הזיכרונות, וכנראה בשל כך אין חולה האלצהיימר, שההיפוקמפוס שלו נפגע, מסוגל לאחסן זיכרונות לטווח ארוך.

השפעות של חומרים שונים על פעולת האצטילכולין

לאצטילכולין קולטנים ניקוטיניים ומוסקריניים. לראשונים, הקולטים גם ניקוטין, יש השפעה מעוררת (ולכן הניקוטין ממריץ).

רעלנים עצביים מסוימים, המשפיעים על אצטילכולין, יכולים לגרום לשיתוק שרירים: **רעלן הבוטולינום**, אשר נוצר מבקטריה בקופסאות שימורים שלא נאטמו היטב, חוסם את שחרור האצטילכולין בצמתי עצב-שריר ויכול לגרום למוות על ידי שיתוק העצבים המשמשים בנשימה. גזי-עצבים מסוימים, כגון **סארין**, אשר פותחו למטרות לחימה, וכן מספר חומרי הדברה נגד מזיקים, גורמים לשיתוק על ידי הרס האצטילכולין אסטראז, אנזים המפרק את האצטילכולין וכך מצמצם את ריכוזו, ברגע שהוא "נורה" לסינפסה. כאשר תהליך הצמצום נכשל, ישנה הצטברות בלתי נשלטת של אצטילכולין במערכת העצבים, דבר אשר הופך את ההעברה הנורמלית של שדרים במערכת העצבים לבלתי אפשרית. **האטרופין** מסוגל לחסום קולטנים של אצטילכולין, ולפיכך הוא מהווה תרופה לגז עצבים, אם כי גם הוא מסוכן כשלעצמו.

האינדיאנים באזור האמזונס מושחים את חיציהם ברעלים שונים המכונים קורארה. רעלים אלה נצמדים לקולטני אצטילכולין חיוניים, מפריעים לפעילותם וגורמים לשיתוק שרירי הריאות.

השפעות תרופתיות על פעולת האצטילכולין

תרופות המשפיעות על פעולת האצטילכולין נחלקות לתרופות כולינרגיות (המגבירות פעילותו) ולתרופות אנטי-כולינרגיות (המדכאות את פעילותו).

תרופות כולינרגיות

תרופות כולינרגיות כוללות **מעכבי אצטילכולין אסטרז** כגון ריבסטיגמין (אקסלון), דונפזיל (אריספט, אסנטה, ממוריט) וגלנטאמין (רמיניל), המשמשות לטיפול נגד תסמיני מחלת אלצהיימר או מחלת פרקינסון ואשר תופעות הלואי שלהן כוללות הפרעות דופק, אי יציבות עם נפילות, ירידה בתיאבון ועוד.

תרופות אנטיכולינרגיות

תרופות אנטיכולינרגיות כוללות מגוון רחב והן משמשות לטיפול במצבים הבאים:

הפרעות דרכי נשימה - מרחיבי סמפונות, למשל איפראטרופיום ברומיד (ארובנט, אטרובנט, אוטריון קומפליט), טיטרופיום (ספיריבה, ספילטו);
תסמונת מעי רגיז - 'נוגדי עווית' (אנטיספזמוטים), למשל מבוורין (קולוטאל), דיציקלומין (נוטנסיל);

דיכאון או כאב-עצבי – נוגדי דיכאון טריציקליים, דוגמת אמיטריפטילין ("אלטרולט", "אלטרול");

'שלפוחית רגיזה' (פעילות יתר של שלפוחית השתן, המתבטאים בדחיפות ותכיפות ו/או אי שליטה במתן שתן) - מרפי שלפוחית, למשל אוקסיבוטינין (לירינל, נוביטרופן), טולטרודין (דטרוסיטול), טרוספיום (ספזמקס, ספסמו-ליט, טרוסמוליט, טרוספס), סוליפנצין (וסיקר)

תופעות הלואי של תרופות אנטיכולינרגיות, נובעות בדרך כלל מעצם הפגיעה בפעילות של אצטילכולין במערכות הגוף והמוח השונות. הן כוללות דופק מהיר, ישנוניות, טשטוש ראייה, סחרחורת, אצירת שתן (צבירת שתן בשלפוחית מבלי יכולת להתרוקן), בלבול קל עד חמור (דליריום), הזיות, פה יבש, עצירות, עור יבש ועליית חום הגוף, נפילות ושברי עצם, פגיעה בתפקוד המיני ועוד. תופעות אלו שכיחות ומסוכנות במיוחד לבריאות בגיל המבוגר.

קולטני אצטילכולין

קולטן מוסקריני הוא קולטן למוליך העצבי אצטילכולין אשר קרוי על שם החומר מוסקרין שמופק מהפטרייה *Amanita muscaria* אשר נקשר אליו ואינו נקשר לקולטן השני לאצטילכולין הקרוי קולטן ניקוטיני ובכך מסווג את ההבדל בין שני הקולטנים.

הקולטן הוא קולטן מטבוטרופי, כלומר פעילותו אינה פעילת תעלה בקרום התא באופן ישיר, אלא היקשרות לקולטן גורמת לחלבון הנקרא חלבון G לפעול בתוך התא, פעילותו של החלבון גורמת לשרשרת תגובות ביוכימיות אשר יכולות אף להשפיע על שעתוק הגנים. לרוב הקולטן המוסקריני ימצא על ממברנה של תאי עצב אך ישנם גם תאים אשר הם אינם תאי עצב המכילים אותו. קולטנים

מוסקרינים משמשים במגוון תפקידים ביניהם הוא משמש כקולטן המרכזי המגיב לגירוי של אצטילכולין במערכת העצבים הפאראסימפתטית, מערכת אשר אחראית על תפקודי הגוף במצב מנוחה וכן על החזרת הגוף למצב המנוחה לאחר עוררות. האצטילכולין המגיע אל הקולטנים לרוב מתאי עצב הנמצאים קרוב לאיברי המטרה אותם המערכת הפאראסימפתטית מחזירה למצב המנוחה, תאי עצב אלו נקראים תאי עצב בתר-גנגליונים.

תרופות רבות פועלות דרך קולטנים אלו, אם באמצעות הפעלת הקולטן לפעולה ואם באמצעות חסימתו ובכך לגרום לשיבוש פעולתו. דוגמה קלאסית לחומר אשר מעכב את הפעולה של קולטנים מוסקרינים ונמצא בשימוש רפואי הוא **האטרופין**, אשר גורם לחסימת פעולת המערכת הפאראסימפתטית ובהתאמה לכך להגברת רמת העוררות של הגוף, עלייה בקצב הלב והגברת ההזעה.

קולטנים מוסקריניים

M1

קולטנים מוסקרינים מסוג M1 נמצאים במערכת העצבים המרכזית, בתאי עצב בתר-גנגליונים, ובתאים ייעודיים בדופן הקיבה האחראים על ייצור מיצי הקיבה. קולטנים אלו מצומדים לחלבון **Gq** המפעיל את האנזים פוספוליפאז-C [PLC] אשר בתורו גורם להפרשה מוגברת של מיצי עיכול, תגובה המאפיינת מצב מנוחה המאפשר עיכול. בדומה לכך קולטנים הנמצאים בשרירים יגרמו להעלאת רמות סידן ולכיווץ השריר. בכלי דם הפעלת הרצפטור גורמת להרפיה.

M2

קולטנים מוסקרינים מסוג M2 נמצאים בשריר הלב, ובתאי שריר חלק. קולטנים אלו הם ייחודיים כיוון שהם נמצאים גם על הנוירון המשחרר את האצטילכולין וגם על הנוירון המקבל את האצטילכולין, כפילות זו מאפשרת מנגנון משוב שלילי, כך שכל שיופרש יותר אצטילכולין, קולטנים על התא המפריש יאותתו להפחתת השחרור. קולטנים אלו מצומדים לחלבון **Gi**. כמו כן לקולטנים אלה יש תת-יחידה המסומנת $\beta\gamma$. בלב ובתאים מעוררים תת-יחידה $\beta\gamma$ גורמת לפתיחת תעלות אשלגן ולהגדלת מתח התא, מה שיגרום לרוב לדיכוי פעילות הנוירון הקולט את האצטילכולין ובכך להורדת העוררות.

M3

קולטנים מוסקרינים מסוג M3 נמצאים בבלוטות הפרשה האחראיות על הפרשת החומרים מחוץ לגוף כמו בלוטות הדמע והזיעה. בנוסף לזאת ניתן למצוא קולטנים גם בכלי דם (בשריר החלק של כלי הדם ובתאי האנדותרל). מצומדים לחלבון **Gq** המפעיל אנזים בשם פוספוליפאז-C. הפעלת קולטן זה בשריר חלק גורם לכיווץ השריר ואילו הפעלתם בכלי דם גורם להרפיה. הפעלתם בבלוטות אקסוקריניות גורם להפרשה (רוק, דמעות, זיעה).

קולטנים מוסקריניים מסוג M4 נמצאים בבלב (pancreatic asinar) ואיי (לנגרהאנס) וגורמים להפרשה מוגברת של אינסולין ואנזימי לבלב נוספים פעולה המאפיינת מצב מנוחה. כמו כן הם נמצאים גם בשרירים חלקים בדומה לקולטנים מסוג M2.

M5-- פעילות קולטנים אלו עדיין לא ידועה.

אגוניסטים מוסקריניים בשימוש קליני

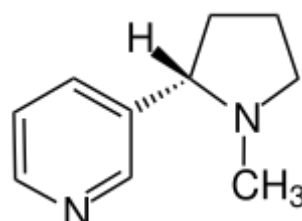
מגבירים של הקולטנים המוסקריניים נמצאים בשימוש קליני בתרופות כמו Bethanechol (או בשם אחר Urecholine) להגברת הטלת שתן. האפקט של התרופה נובע מכיווץ שריר השלפוחית ומהרפיית שריר הסוגר שנמצא בצוואר שלפוחית השתן. כמו כן מגבירים אלו גם יעילים בהגברת פעולת מערכת העיכול. תרופה אחרת, Pilocarpine, ניתנת כטיפות עיניים ופועלת על הקולטנים המוסקריניים בעיניים, כנגד גלאוקומה. התרופה משפרת את הניקוז של הנוזל התוך-עיני. הסכנה בשימוש במגבירים מוסקריניים בשימוש קליני זה הוא שהם יגיעו לזרם הדם הכללי ויגרמו להרפיית הגוף מעבר לנדרש. תופעות הלואי של תרופות מסוג זה: הזעה, כיווץ סמפונות, הפרשת רירית בדרכי נשימה, ירידה בקצב לב ועוד.

קולטנים ניקוטיניים

קולטן ניקוטיני הוא קולטן לאצטילכולין היוצר תעלת יונים תלויית ליגנד בממברנת תאי עצב מסוימים ובצד הבתר-סינפטי של צומת העצב-שריר. בדומה לקולטנים מוסקריניים, קולטנים ניקוטיניים מופעלים על ידי אצטילכולין, אך בניגוד אליהם, הם אינם מופעלים גם על ידי מוסקרין אלא על ידי ניקוטין ומכאן שמם. קולטנים ניקוטיניים קיימים במגוון רקמות בגוף והם הקולטנים היונטרופיים הנחקרים ביותר. הפעלה של הקולטן הניקוטיני בצומת העצב-שריר גורמת לכיווץ השריר.

השפעתו של קולטן ניקוטיני תמיד תהיה מעוררת, לעומת השפעתו של קולטן מוסקריני שהיא לעיתים מעוררת ולעיתים מדכאת. בשל תכונה זו של הקולטן הניקוטיני, אצטילכולין שיגיע לקולטן ניקוטיני יגרום לכיווץ שריר בלבד, כאשר ההרפיה תתרחש כתוצאה מהשפעה של חומר אחר.

ניקוטין



ניקוטין הוא אלקלואיד וסם פסיכו-אקטיבי ממריץ, המצוי בעיקר בצמח הטבק ובצמחים נוספים בריכוזים שונים. הוא מהווה את החומר הפעיל במוצרי טבק. בטבע, הניקוטין נמצא בעיקר בצמח הטבק, בשיעור של בין 0.5% ל-3% ממסת הצמח, ונוצר בשורשי הצמח ונאגר בעליו. הניקוטין נמצא בכמויות מזעריות יותר גם בצמחים אחרים ממשפחת הסולניים, כגון חציל, עגבנייה, תפוח אדמה ופלפל ירוק. ניקוטין מזוקק הוא נוזל שמנוני היגרוסקופי ומסיס במים בצורתו הבסיסית. גם מלחיו וחומצות הנגזרות ממנו מסיסים במים. הניקוטין הוא אלקלואיד אורגני ורעלן עצבי חזק במיוחד עבור חרקים. באדם, כל אופני צריכתו גורמים להגעתו המהירה אל מחזור הדם ולהתפתחות הדרגתית של סבילות ותלות בו. רוב הרעלות הניקוטין נגרמות בשל חשיפה לקוטלי חרקים המכילים ניקוטין בריכוז גבוה.

השפעותיו של ניקוטין על גוף האדם

ניקוטין הוא אגוניסט של חלק מקולטני האצטילכולין, המכונים בהתאם קולטני אצטילכולין ניקוטיניים. אצטילכולין משמש כמוליך עצבי הן במערכת העצבים המרכזית והן במערכת העצבים ההיקפית, שבה ניתן למצוא קולטני ניקוטין גנגליוניים בגנגליונים האוטונומיים.

ברגע שהניקוטין נשאף לריאות, הוא נספג עד מהרה במחזור הדם וחודר למוח בתוך 10–20 שניות, בעוברו את מחסומי הדם-מוח. במוח, הניקוטין גורם **לשחרור של אדרנלין**, דבר אשר גורם לערנות, להאצת קצב פעימות הלב ולעלייה בלחץ הדם; וכן הוא גורם **לשחרור של דופמין**, מה שגורם לתחושת ההנאה מהעישון ובסופו של דבר להתמכרות לניקוטין הבא בצורת טבק ומוצריו. ניקוטין מדכא תיאבון ועשוי לגרום בשל כך לירידה במשקל.

הניקוטין הוא החומר הממכר העיקרי בעישון טבק שמקשה על תהליך הגמילה.

לשם השוואה, 32% ממשתמשי הניקוטין יתמכרו לניקוטין, לעומת 23% ממשתמשי ההרואין שיתמכרו להרואין. הניקוטין גורם למשתמשים בו להתמכרות פיזית ונפשית כאחד. ההתמכרות הפיזית שהניקוטין יוצר בשימוש ממושך היא חמורה, והמשתמש בו מפתח סבילות אליו – כלומר, בכל פעם של צריכתו יהיה צורך בכמות גדולה יותר כדי להגיע לתוצאות הרצויות. אנשים המפסיקים לעשן מדווחים על תחושות של עצבנות, מתח, קשיי ריכוז וכדומה; תופעות אלה מתגברות לקראת השעה ה-48 או ה-72 לאחר ההפסקה, ואז נחלשות באופן מתמיד לאורך שבועיים עד שישה שבועות.

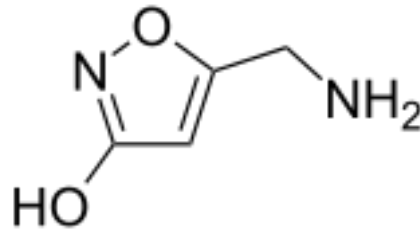
במצב טהור, הניקוטין הוא סם רעיל. משערים שהמנה הקטלנית של ניקוטין היא בין חצי גרם לגרם עבור אדם מבוגר.

בחקלאות משתמשים בניקוטין כמגן ביולוגי נגד מזיקים. ריסוס בניאו-ניקוטינואידים נחשב לריסוס שנזקו מועט בהשוואה לחומרי ריסוס מסורתיים. בנוסף, מסתייעים בשיטות של הנדסה גנטית על מנת לקבל ריכוזי ניקוטין ניכרים בעלים – מה שמעניק לצמח הגנה ללא צורך בריסוס.

אמניטה מוסקאריה *Amanita muscaria*



טיפול בעזרת מוסקימול



Muscimol (also known as agarin or pantherine) is one of the principal psychoactive constituents of *Amanita muscaria* and related species of mushroom. Muscimol is a potent and selective orthosteric agonist for the GABAA receptor and displays sedative-hypnotic, depressant and hallucinogenic psychoactivity. This colorless or white solid is classified as an isoxazole. Muscimol went under clinical trial phase I for epilepsy, but the trial was discontinued.

Muscimol, an **agonist for the GABAA receptor**, was able to significantly alleviate pain in its peak effect, recent studies from 2023 show. It has since been federally banned in Australia and is pending FDA review in the United States, but scientists believe it may relieve pain as well as some opioids without much of the risk of addiction associated with opioids.

Biochemistry

Muscimol is one of the psychoactive compounds responsible for the effects of *Amanita muscaria* intoxication. Ibotenic acid, a neurotoxic secondary metabolite of *Amanita muscaria*, serves as a prodrug to muscimol when the mushroom is ingested or dried, converting to muscimol via decarboxylation.

Muscimol is produced in the mushroom fly agaric and *Amanita pantherina*, along with **muscarine** (which is present in trace amounts, and it is not active), muscazone, and ibotenic acid. *A. muscaria* and *A. pantherina* should be eaten with caution and prepared properly to lessen effects of nausea. In *A. muscaria*, the layer just below the skin of the cap contains the highest amount of muscimol and is therefore the most psychoactive portion.

Pharmacology

GABA and muscimol molecules can have similar 3D-conformations which are shown superimposed in this image. Because of this similarity, muscimol binds to certain GABA-receptors.

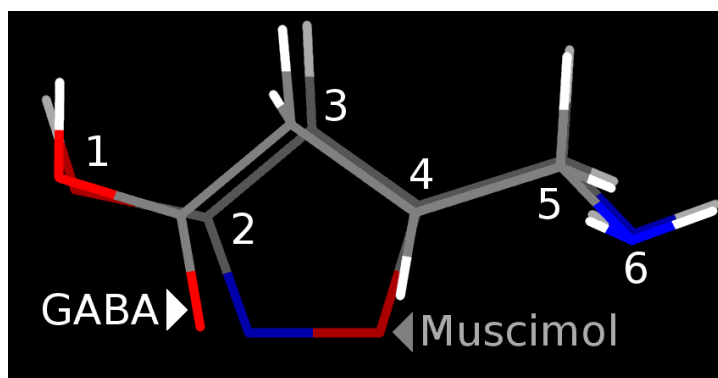
Muscimol is a potent GABAA agonist, activating the receptor for the brain's principal inhibitory neurotransmitter, GABA. Muscimol binds to the same site on the GABAA receptor complex as GABA itself, as opposed to other GABAergic drugs such as barbiturates and benzodiazepines which bind to separate regulatory sites. GABAA receptors are widely distributed in the brain, and so when muscimol is administered, it alters neuronal activity in multiple regions including the cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum. While muscimol is normally thought of as a selective GABAA agonist with exceptionally high affinity to GABAA-delta receptors, it is also a partial agonist at the GABAA-rho receptor, and so its range of effects results from a combined action on more than one GABAA receptor subtype.

Scientific studies have shown that dosing of the active ingredient muscimol is usually not precise as it has to be extracted from dried amanita mushroom. However, a psychoactive dose of muscimol is reported to be between **8 and 15 mg**. As little as a gram of dried *Amanita muscaria* button may contain this amount of muscimol. However, the potency varies greatly among mushrooms.

When consumed, a substantial percentage of muscimol goes un-metabolized and thus excreted in urine, a phenomenon exploited by Siberian practitioners of the traditional entheogenic use of *Amanita muscaria*. In patients with Huntington's disease and chronic schizophrenia, oral doses of muscimol have been found to cause a rise of both prolactin and growth hormone.

During a test involving rabbits connected to an EEG, muscimol presented with a distinctly synchronized EEG tracing. This is substantially different from serotonergic psychedelics, with which brainwave patterns generally show a **desynchronization**. In higher doses (2 mg/kg via IV), the EEG will show characteristic spikes.

GABA and muscimol molecules can have **similar 3D-conformations** which are shown superimposed in this image. Because of this similarity, muscimol binds to certain GABA-receptors.



מכיוון שבמהלך הגמילה מ-THC רמות הגאבא יורדות בצורה חדה וכתוצאה מכך רמות הגלוטמט מזנקות, טיפול במינון נמוך של מוסקימול יועיל כטיפול בתסמיני הגמילה מקנביס.

משרד הבריאות הוציא את פטריית אמנית הזבובים (אמניטה מוסכריה) מחוץ לחוק בשנת 2021:

בהליך מזורז וללא דיון ציבורי מעמיק, עדכן משרד הבריאות את פקודת הסמים והוסיף לפקודה חמישה סמים: ארבעה סינתטיים, ואחד המצוי באופן טבעי בפטריות אמנית הזבובים (אמניטה מוסכריה), פטריות אדומות עם נקודות לבנות (קישור להודעה הרשמית לעיתונות).

על פי טענת משרד הבריאות, מדובר בהליך תיקון לתוספת הראשונה לפקודת הסמים המסוכנים, והוא נדרש מעת לעת "לצורך הכללה של חומרים נוספים שהתגלו בשוק הסמים תחת הגדרת 'סם מסוכן' הקבועה בפקודה".

בדברי ההסבר המצורפים לתיקון המוצע, רק פסקה אחת מוקדשת למוסקימול, החומר הפעיל בפטריית אמנית הזבובים.

להלן הציטוט:

"מדובר בחומר פסיכואקטיבי שמקורו הטבעי מפטריות, והינו בעל השפעה הזייתית. החומר קיים בריכוזים גבוהים בעיקר בפטריות האמניטה מוסכריה ואמניטה פנתרינה. צריכה של חומר זה עשויה לגרום להקאות, כאבי בטן, עייפות, לתרגיה, ובעיות נשימה עד כדי צורך בסיוע נשימתי. נכון לעת הזו, ניתן

לרכוש את הפטריות באינטרנט ונעשה שימוש בהן על ידי צעירים בשל השפעתן ההזייתית. בנוסף, ישנן עדויות רבות למקרי ההרעלה מפטריות אמניטה וזאת בגלל זיהוי מוטעה של הפטריות כניתנות לאכילה. בשל מספר דיווחים משמעותי על מקרי ההרעלה הנגרמים מצריכת פטריות אלו המליצה הועדה הבינמשרדית לכלול בפקודה את החומר מוסקימול שהינו כאמור, החומר הפעיל באותן פטריות הזיה.".

ישנם מספר דברים תמוהים בהחלטה של משרד הבריאות:

פטריות אלה כלל אינן צומחות בארצנו, לכן לא ברור מהיכן "העדויות הרבות" למקרי ההרעלה בארץ.

ואם אכן היו מקרים רבים של הרעלות "בגלל זיהוי מוטעה" – כיצד בדיוק הפיכת החומר ללא חוקי תמנע הרעלות כאלה?

עו"ד חץ דוד, יו"ר מפלגת עלה ירוק התייחס למהלך של משרד הבריאות באופן הבא:

"משרד הבריאות מתנהג כאחוז פוביות וחרדות ומוציא מחוץ לחוק בהליך מהיר חומרים שהיקף השימוש בהם אפסי והנזקים לא קיימים והתוצאה היא אך ורק פגיעה במדע ובמחקר וחבל שהכנסת משתפת פעולה בצורה עיוורת".

בתגובה לשאלה שנשלחה למשרד הבריאות השיב משרד הבריאות ביום 12.12.21 באופן הבא:

"נבקש לדייק שהחומר Muscimol הוסף לפקודת הסמים המסוכנים, ולא הפטרייה *Amanita Muscaria*."

המלצת הוועדה לבחינת חומרים פסיכואקטיביים להוסיף את ה-muscimol לפקודה התבססה על מגוון שיקולים, לרבות: דיווח על זיהוי החומר במעבדות המשטרה, רעילות החומר, מקרי הרעלה מהספרות הרפואית, דיווחי מרכזי ההרעלה במדינות מתקדמות כגון ארה"ב, הפרמקולוגיה והטוקסולוגיה של החומר, והמעמד החוקי של החומר במספר מדינות מתקדמות.

במטה משרד הבריאות אין מידע עדכני הנוגע למספר הנפגעים משימוש בפטריות גנוס ה-amanita, אך ביכולתך לפנות למרכז ההרעלות בבית החולים רמב"ם או ליחידה לפרמקולוגיה קלינית וטוקסיקולוגיה במרכז הרפואי שמיר ולברר זאת עמם."

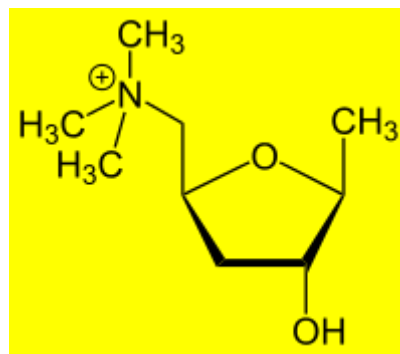
מידע עדכני על הפטרייה אמניטה מוסכריה:

אמניטה מוסכריה (מכונה גם בשם "אמנית הזבובים") היא פטרייה מהסוג אמנית. פטרייה זו מכילה מספר חומרים, חלקם פסיכואקטיביים וחלקם רעילים, ובשל תכונותיה הפסיכו-אקטיביות שימשה בפולחנים שמאניים.

צריכת פטריות מסוג זה, עלולה לגרום לפרכוסים, לנזק מוחי בלתי הפיך ולמוות אצל בני אדם הרגישים למולקולה מבחינה תורשתית.

החומר הפעיל שבפטריה הנקרא **מוסקימול**, או חומצה איבוטנית נקשר במוח לקולטן הגלוטמט GABA, ומשמש כאגוניסט שלו, ומכאן נובעת ההשפעה הפסיכואקטיבית של החומר. מחקרים בחולדות הראו כי במינון גבוה מאד, מוסקימול עלול לפעול כרעלן עצבי ולגרום לנזק בלתי הפיך לרקמות המוח.

פטריית **אמניטה מוסכאריה** מכילה חומר פעיל נוסף בשם **מוסקרין**, המחקר במוח את פעולתו של המוליך העצבי אצטילכולין, ונקשר לקולטני האצטילכולין המוסקריניים.



Muscarine, L-(+)-muscarine is a natural product found in certain mushrooms, particularly in *Inocybe* and *Clitocybe* species, such as the deadly *C. dealbata*. Trace concentrations of muscarine are also found in *Amanita muscaria*, though the pharmacologically more relevant compound from this mushroom is the Z-drug-like alkaloid muscimol. *A. muscaria* fruitbodies contain a variable dose of muscarine, usually around 0.0003% fresh weight. This is very low and toxicity symptoms occur very rarely. *Inocybe* and *Clitocybe* mushrooms contain muscarine concentrations up to 1.6%.

Muscarine is a selective agonist of the muscarinic acetylcholine receptors.

Pharmacodynamics

Muscarine mimics the action of the NT acetylcholine [Ach] by agonizing muscarinic acetylcholine receptors. These receptors were named after muscarine, to differentiate them from the other acetylcholine receptors (nicotinic receptors), which are comparatively unresponsive to muscarine. There are five different types of muscarinic receptors: M1, M2, M3, M4 and M5. Most tissues express a mixture of subtypes. The M2 and M3 subtypes mediate muscarinic responses at peripheral

autonomic tissues. M1 and M4 subtypes are more abundant in brain and autonomic ganglia. The odd numbered receptors, M1, M3 and M5, interact with **G_q** proteins to stimulate phosphoinositide [PI] hydrolysis and the release of intracellular calcium. Conversely, the even numbered receptors, M2 and M4, interact with **G_i** proteins to inhibit adenylyl cyclase [AC], which results in a decrease of intracellular concentration of cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Most agonists for muscarine receptors are not selective for subtypes.

Muscarinic receptors also signal via other pathways, for instance via G beta-gamma complex modulation of potassium channels. This allows muscarine to modulate cellular excitability via the membrane potential.

Metabolism

A paucity of research exists on the metabolism of muscarine in the human body, suggesting this compound is not metabolized by humans. Though there has been extensive research in the field of acetylcholine metabolism by acetylcholinesterase, muscarine is not metabolized by this enzyme, partly explaining the compound's potential toxicity.

Muscarine is readily soluble in water. The most likely way for muscarine to leave the blood is via renal clearance; it will eventually leave the body in urine.

Efficacy

As muscarine works on the muscarinic acetylcholine receptor, the best comparison can be made with ACh, which normally works on this receptor. Pure muscarine compared to pure ACh is stated in most cases to be more potent, its action is always slower but longer lasting than ACh. A possible explanation for this long-lasting behavior might be that muscarine does not get hydrolyzed by acetylcholinesterase in the synaptic cleft.

Toxicology

Muscarine poisoning is characterized by miosis, blurred vision, increased salivation, excessive sweating, lacrimation, bronchial secretions, bronchoconstriction, bradycardia, abdominal cramping, increased gastric acid secretion, diarrhea and polyuria. If muscarine reaches the brain it can cause tremor, convulsions and hypothermia. Cardiac ventricles

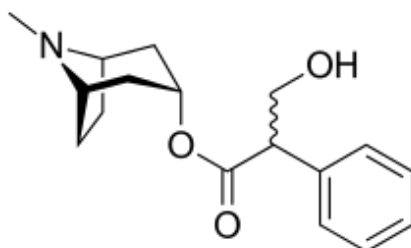
contain muscarinic receptors that mediate a decrease in the force of contractions leading to a lower blood pressure. If muscarine is administered intravenously, muscarine can trigger acute circulatory failure with cardiac arrest. The symptoms of intoxication with mushrooms rich in muscarine, especially *Inocybe*, are very typical: The symptoms start early, after one-quarter to two hours, with headache, nausea, vomiting, and constriction of the pharynx. Then salivation, lacrimation, and diffuse perspiration set in, combined with miosis, disturbed accommodation, and reduced vision. Gastric and small bowel colic leads to diarrhea, and there is a painful urge for urination. Bronchoconstriction leads to asthmatic attacks and severe dyspnea, and bradycardia combined with marked hypotension and vasodilation results in circulatory shock. Death after 8 to 9 hours has been reported in about 5% of the cases but can be avoided completely by prompt administration of IV or IM anticholinergic drugs.

Antidote

Antimuscarinics such as **atropine** can be used as an antidote to muscarine. Atropine is, like muscarine, an alkaloid but unlike muscarine is an antagonist of the muscarinic receptors. Hence, it inhibits the effects of acetylcholine. Muscarinic antagonists dilate the pupil and relax the ciliary muscle, are used in treatment of inflammatory uveitis and is associated with glaucoma. They are also used to treat urinary incontinence and diseases characterized by bowel hypermotility such as irritable bowel syndrome [IBS].

Muscarinic antagonists are often called parasympatholytic because they have the same effect as agents that **block** postganglionic parasympathetic nerves.

Atropine



Atropine is a tropane alkaloid and anticholinergic medication used to treat certain types of nerve agent and pesticide poisonings as well as some types of slow heart rate, and to decrease saliva production during surgery. It is typically given intravenously or by injection into a muscle. Eye drops are also available which are used to treat uveitis and early amblyopia. The intravenous solution usually begins working within a minute and lasts half an hour to an hour. Large doses may be required to treat some poisonings. Common side effects include dry mouth, abnormally large pupils, urinary retention, constipation, and a fast heart rate. It is an antimuscarinic (a type of anticholinergic) that works by inhibiting the parasympathetic nervous system.

Atropine occurs naturally in several plants of the nightshade family, including deadly nightshade (belladonna), Jimson weed, and mandrake.



Hyoscyamus nigra

Pharmacology

In general, atropine counters the "rest and digest" activity of glands regulated by the parasympathetic nervous system. This occurs because atropine is a competitive, reversible antagonist of the muscarinic acetylcholine receptors (acetylcholine being the main NT used by the parasympathetic nervous system). Atropine is a **competitive antagonist** of the **muscarinic acetylcholine receptor** types **M1, M2, M3, M4** and **M5**. It is classified as an anticholinergic drug (parasympatholytic).

The vagus (parasympathetic) nerves that innervate the heart, release acetylcholine (ACh) as their primary NT. ACh binds to muscarinic receptors (M2) that are found principally on cells comprising the sinoatrial (SA) and atrioventricular (AV) nodes. Muscarinic receptors are coupled to the **Gi** subunit; therefore, vagal activation decreases cAMP. Gi-protein activation also leads to the activation of **KACH** channels that increase potassium efflux and hyperpolarizes the cells.

Increases in vagal activities to the SA node decreases the firing rate of the pacemaker cells by decreasing the slope of the pacemaker potential (phase 4 of the action potential); this decreases heart rate (negative chronotropy). The change in phase 4 slope results from alterations in potassium and calcium currents, as well as the slow-inward sodium current that is thought to be responsible for the pacemaker current. By hyperpolarizing the cells, vagal activation increases the cell's threshold for firing, which contributes to the reduction in the firing rate. Similar electrophysiological effects also occur at the AV node; however, in this tissue, these changes are manifested as a reduction in impulse conduction velocity through the AV node. In the resting state, there is a large degree of vagal tone on the heart, which is responsible for low resting heart rates.

There is also some vagal innervation of the atrial muscle, and to a much lesser extent, the ventricular muscle. Vagus activation, therefore, results in modest reductions in atrial contractility (inotropy) and even smaller decreases in ventricular contractility.

Muscarinic receptor antagonists bind to muscarinic receptors thereby preventing ACh from binding to and activating the receptor. By blocking the actions of ACh, muscarinic receptor antagonists very effectively block the effects of vagal nerve activity on the heart. By doing so, they increase heart rate and conduction velocity.

מוסקימול במינון גבוה עלול לשבש את פעילות מערכת העצבים הפרה-סימפתטית, ולגרום אצל בני אדם שרגישים למולקולה מבחינה תורשתית לתופעות לוואי כגון טשטוש ראייה, הפרשה מוגברת של רוק, זיעה ודמעות, הפרעות עיכול, פרכוסים ועוד.

פטריות מסוג **אמנית הזבובים** אינן גדלות בישראל, אך קרובת משפחתה, **האמנית המנומרת**, נפוצה ברמת הגולן למרגלות החרמון.



אמנית מנומרת

פטרייה אחרת מאותו סוג, **אמנית המוות**, הגדלה על עצי אלון בגליל, מכילה רעלן בשם אלפא-אמניטין, הפוגע בייצור החלבונים בגוף. זוהי פטרייה רעילה מאוד העלולה לגרום למוות.

After carefully gathering the *amanita muscaria*, they are prepared for drying using a food dehydrator set to a low temperature to preserve the mushroom's beneficial properties. It's essential to thoroughly dry the specimens to enhance their longevity and ease of consumption.

Decarboxylation

Decarboxylation is a critical step in preparing *amanita muscaria* for ingestion. The dried mushroom is grinded into a fine powder to maximize its surface area. Then, it is placed on a baking sheet and gently heated in the oven at a low temperature. This process activates the psychoactive compounds and ensures a more potent experience.

מייבשים את החלק העליון של הפטרייה, מייבשים בדה-הידרטור בטמפ' נמוכה ואז מחממים בתנור אפייה מעל 100 מעלות צלזיוס לביצוע דה-קרבוקסילציה.

פרוטוקול מיקרודוזינג: גרם אחד של אבקת פטרייה מיובשת ליום בבוקר.

לצערנו, הפטרייה הוויקינגית וגם החומר הפעיל שבה - מוסקימול הוצאו בשנת 2021 מהחוק בהחלטת משרד הבריאות תוך התעלמות מהערך הרפואי של התרופה הטבעית החשובה הזאת.

לפיכך, נפנה בקרוב למשרד הבריאות [יק"ר] ונציג את הצעת המחקר שלנו לשימוש במוסקימול להקלת תסמיני גמילה מ-THC.

6. המערכת הדופאמינרגית

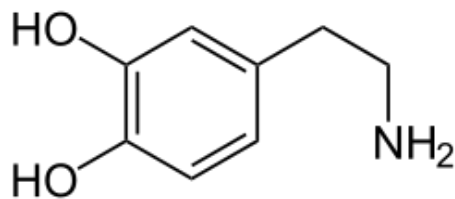
דופמין (DA - Dopamine) הוא תרכובת אורגנית ממשפחות הקטכולאמינים והפנתילאמינים. הדופמין מתפקד גם כהורמון וגם כמוליך עצבי וממלא מספר

תפקידים חשובים במוח ובגוף האדם. הדופמין פועל במערכת העצבים המרכזית ובמערכת העצבים ההיקפית והוא אחד החומרים המשתתפים במהלך הסינתזה של אפינפרין ונוראפינפרין [המערכת האדרנרגית].

לחוסר או עודף של דופמין השפעה גדולה במספר גדול של הפרעות ומחלות, ובתוכן סכיזופרניה, מחלת פרקינסון, דיכאון מז'ורי, הפרעה דו-קוטבית והפרעות קשב וריכוז. על בסיס ידע זה פותחו תרופות רבות במטרה להתערב בפעילות הדופמין.

מולקולת דופמין

הדופמין משתייך למשפחת הקטכולאמינים, יחד עם אדרנלין ונוראדרנלין. זוהי קבוצת משנה של קבוצת התרכובות המונואמינים, המכילה גם את הסרוטונין.



השפעות קוגניטיביות-התנהגותיות

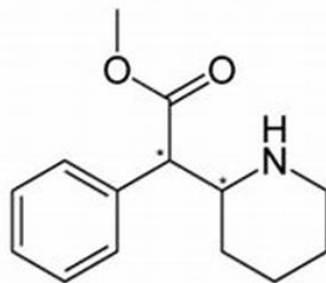
במוח האדם ישנם כמעט מיליון תאי עצב המכילים דופמין. ישנה הכרה רחבה בחשיבותו של הדופמין לפעילותה של קליפת המוח הקדם-מצחית המעורבת בתפקודים מחשבתיים גבוהים. למעשה, הדופמין חיוני לשליטה על הפעילות הקוגניטיבית בקליפת המוח. הדופמין מעורב גם בתהליכי ויסות ושליטה של עיבוד מידע מלמעלה-למטה (מהגוף למוח) המאפשרים מתן עדיפות למידע רלוונטי על פני מידע לא רלוונטי. בהתאם לזאת, לדופמין יש תפקיד מרכזי בתפקודים קוגניטיביים, בהם השימוש בזיכרון העבודה ותפקודים ניהוליים בראשם תכנון, קבלת החלטות והוצאתן לפועל.

הדופמין מעורב גם במספר תפקודים חשובים כמו תנועה, קשב ולמידה. הדופמין מקושר ליכולת החשיבה המסתעפת וליצירתיות. כמו כן, הוא חיוני להערכה של מטרות ולתכנון הפעולות המיועדות להגשמתן.

מספר סוגים של גנים של המערכת דופמינרגית קשורים לקשב וויסות עצמי. למשל: הפרעת קשב מקושרת לשונות בגנים של קולטני דופמין, כמו **DRD4** ו-**DRD5**. האלל R7 של DRD4 אותר כמצביע על סיכון להתפתחות הפרעת קשב וריכוז. הגן **DAT1** מכיל את הקידוד הגנטי לנשא (טרנספורטר) של הדופמין מהסינפסה לגוף הנאורון. וריאציות בגן זה מקושרות להפרעת קשב. בהתאם לכך, פגמים בגן DAT1 מפריעים לפעילות הדופמין ומקושרים אל אופן ההשפעה של תרופות מסוג מתילפנידאט ["ריטלין"], אשר נמצאו יעילות בהקלת תסמיני ההפרעה. הגן DAT1 מקושר אומנם להיפראקטיביות ולאמפולסיביות, אך לא לפגיעה בתפקודי הקשב. נמצא קשר גם בין הפרעת קשב לאללים שונים של גן

ה-**COMT**, שהוא אנזים אשר מפרק תרכובות אורגניות מסוג קטכולאמינים (כמו דופמין) בנוזל החוץ-תאי. האנזים COMT הוא המנגנון החשוב ביותר לפירוק הדופמין בקליפת המוח הקדם-מצחית.

מתילפנידאט (**Methylphenidate**) (הידוע בשמות המסחריים "ריטלין" ו"קונצרטטה") הוא חומר פסיכואקטיבי ממריץ של מערכת העצבים המרכזית. המתילפנידאט משמש כתרופה פסיכורופית לטיפול בהפרעת קשב, ריכוז והיפראקטיביות ובנרקולפסיה. החומר שייך לקבוצת האגוניסטים האדרנרגיים ממשפחת הפנתילאמינים ודומה בין היתר לאדרנלין, נוראדרנלין, דופמין, קוקאין, פרוקאין, אפדרין, פסאודואפדרין, אמפטמין, מתאמפטמין ו-MDMA. בניסיונות מסוימות (כמו היפראקטיביות) יש למתילפנידאט השפעה מרגיעה, אם כי למעשה, למתילפנידאט השפעה מעוררת (פסיכוסטימולנטית) ברמה המוחית.



ממחקרים עולה שאחד המנגנונים לסיבות של הפרעת קשב, ריכוז והיפראקטיביות (**ADHD**) קשורות לחוסר איזון בין מוליכים עצביים אחדים באזור האונה המצחית שבמוח כמו דופמין ונוראדרנלין. האונה המצחית קשורה בריכוז ובפעילויות מכוונות מטה. אף על פי שתרופות המעוררות את מערכת העצבים, כמו מתילפנידאט ואמפטמינים, הן הטיפולים הנפוצים ביותר לטיפול ב-ADHD, מנגנון הפעולה שלהן עדיין אינו מובן לחלוטין.

המתילפנידאט חוסם את הספיגה החוזרת של הדופמין. כתוצאה מכך הוא מעלה את הרמות הסינפטיות של דופמין וקטכולאמינים אחרים. המתילפנידאט מגרה שחרור דופמין מוזיקולות פרה-סינפטיות, וגם מונע את ספיגתו מחדש בקצה העצב הפרה-סינפטי, ככל הנראה על ידי עיכוב חלקי של הטרנספורטר לדופמין (**DAT**), האחראי על הסרת הדופמין מהסינפסה. המתילפנידאט משפיע גם על מערכת השליח העצבי נוראדרנלין, ובכך הוא מביא את חוסר האיזון לידי "תיקון" ומאפשר לאנשים הסובלים מהפרעת קשב - שליטה עצמית גבוהה יותר ושיפור הקשב. בדרך כלל, שיפור ההרגשה והתפקוד בזמן השימוש בתרופה גורמים להטבה באיכות החיים. המתילפנידאט הוא גם אגוניסט של קולטני 5-HT_{1a}.

במקביל ליתרונות הריטלין, ייתכנו **תופעות לוואי** שונות בקרב הנוטלים את התרופה (בהסתמך על נוסח העלון לצרכן שלפי תקנות הרוקחים):

תופעות הלוואי השכיחות מאד (מעל 10% מהמשתמשים) הן בחילה, איבוד התאבון, כאב גרון ונזלת, עצבנות, אי יכולת לישון ויובש בפה. תופעות שדווחו ב-1% עד 10% מהמשתמשים כוללות הקאה או כאב בטן, חרדה, אי שקט, כאב ראש, שיעול, סחרחורת, נשירת שיער, סרפדת, כאבי מפרקים, כאבי שיניים, הזעת יתר, קצב לב לא תקין, ירידה במשקל ודיכאון.

תופעות לוואי נדירות המחייבות היוועצות מיידית ברופא: חום גבוה פתאומי; כאב ראש חמור או בלבול, חולשה או שיתוק של הגפיים או הפנים, קושי בדיבור (אלה סימנים להפרעה בכלי הדם במוח); פעמת, כאב בחזה, קוצר נשימה, עילפון, עוויתות בלתי נשלטות; חבורות (סממן לארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית); עוויתות שרירים או טיקים; האטה בקצב הגדילה, כאבי גרון, חום וצינון; תנועות בלתי רצונית של הגפיים, גוף ופנים; שינויים בראייה, הזיות; פרקוסים; עקצוץ בעור או שלפוחיות; כתמים אדומים על העור; התנפחות השפתיים או הלשון או קשיי נשימה; החמרה בתסמינים של ההתנהגות שקדמו לטיפול, שמיעת קולות, חשדנות, מחשבות שווא, מצב מאני או מחשבות אובדניות. במהלך השימוש בתרופה אין לשתות יינות או משקאות חריפים. צריכת אלכוהול עלולה, בין השאר, לגרום להגברת קצב השחרור בסוגים מסוימים של התרופה הכוללים מנגנון לשחרור מושהה.

תופעות לוואי ארוכות טווח: קיים סיכון לשימוש לרעה - במינונים גבוהים מדי. ידוע על סיכון לתלות ועל סיכון מתון להתמכרות, לפעמים מתפתחת תלות נפשית. לכן מומלץ מעקב של הרופא המטפל. אם יש צורך בגמילה נעשית הפחתה הדרגתית במינון. אחרי הפסקת טיפול עלולה לפעמים להופיע מחדש ההפרעה הבסיסית - למשל הפרעת הקשב והריכוז - ויש אז צורך לפעמים במעקב וטיפול מחדש.

מתילפנידאט מוגדר בחוק הישראלי כ"סם מסוכן" ומותר רק בשימוש רפואי. בגלל הגדרתו כסם מסוכן בישראל על-פי חוק חלים כללים נוקשים על רישום מרשם למתילפנידאט על ידי רופא ועל הנפקתו על ידי רוקח: כל מכירה של מתילפנידאט בבית מרקחת מחויבת על-פי חוק בזיהוי הקונה באמצעות תעודה מזהה וברישום מדויק של פרטי המרשם ופרטי הקונה וקרבתו למטופל. מידע זה נרשם בפנקס הסמים של בית המרקחת. הרישום הוא לצורך ביקורת משרד הבריאות על עבודת בית המרקחת בלבד ואינו מועבר לשום גוף חיצוני.

ניורולוגים ברחבי העולם מורשים, על פי חוק, להנפיק מרשם לתרופה החל מגיל 6, לאחר אבחון של הפרעת קשב וריכוז. קיימים מקרים חריגים בהם ניורולוגים רשאים לרשום את התרופה גם לילדים מתחת לגיל 6. באוקטובר 2011 הנחה האיגוד האמריקני לרפואת ילדים לאפשר להנפיק מרשם לתרופה **כבר בגיל 4**, אם אובחנה הפרעת קשב וריכוז, וזאת כדי לשפר את סיכוייהם להצליח בבית הספר עוד בגיל הגן.

היסטוריה ומחקר:

מתילפנידאט היא תרופה הנמצאת בשימוש מאז שנות החמישים של המאה העשרים והיא אחת התרופות שהייתה מושא למחקרים רבים מאוד. בתחילת דרכה שימשה התרופה כתרופה ממריצה. מאז שנות ה-60 משמשת התרופה בעיקר כטיפול לילדים שסבלו מהפרעות קשב וריכוז ואובחנו בהתאם לדרכי-האבחנה של אותה תקופה כהיפראקטיביים או כסובלים מנזק מוחי מינימלי. במשך שנים רבות טיפול התרופתי המרכזי בהפרעת קשב נעשה באמצעות החומר מתילפנידאט ועל כן נצבר ידע רב בנוגע לאופן פעולתו והשפעותיו. המחקר והניסיון הקליני עם מתילפנידאט מראים שהוא לא מוביל להתמכרות לחומרים ממריצים ושאינו גורם להתמכרות לסמים אחרים. קיימים מחקרים המעידים על כך שגם בקרב מי שאינו סובל מהפרעת קשב, נטילת מתילפנידאט משפרת את הזיכרון, ומפחיתה קבלת החלטות אימפולסיביות. עלו טענות מחקריות בדבר השפעות חיוביות בשימוש במתילפנידאט בטיפול בחולים עם פציעות טראומטיות למוח, שבץ, חולי סרטן ואיידס, ועל ניסויים מבוקרי-פלצבו [תרופת דמה] אשר העידו על יעילותו של המתילפנידאט בטיפול בדיכאון וכאב.

במלחמת יום כיפור (1973) נעשה שימוש בריטלין כסם מרץ בצבא המצרי

גלולות מרץ נמצאו במחפירות מצריות

גלולות מרץ "ריטלין", מתוצרת בית החרושת השווייצרי הנודע "סיבא" נמצאו במחפירות שהקימו היינליס מצרים כמארב לכוחותינו שפרצו את ההסגר על מוצב החוף (המוצב היחיד שלא נפל במלחמה).

הגלולות ארוזות בקופסה שגובה מרובעת, המכילה 10 גלולות. "ריטלין" היא תרופה מעורלת המשפיעה על מערכת העצבים המרכזית. מטרתה את כושר החשיבה, משחררת נדבכאון ומעייפות ומגבירה את כושר העבודה. השפעתה נמשכת מ"ד עד 6 שעות. המשתמשים בגלולה יכולים באמצעותה להתמודד משיגה למשך ימים אחדים.

סוכחים מציניים, כי יש בגלולה זאת כדי להעלות את המוראל, אך סכנתה בר כך שהיא גורמת להתמכרות, והנזקים לה בקביעות גא" לצים מדי פעם להגדיל את הכמויות כדי לשמר על השפעתה. הגלולה משמשת לטיפול בחולי נפש הסובלים מדב"און. אדם בריא המשתמש בגלולה נזקק ל"ד עד 3 גלולות ליום.

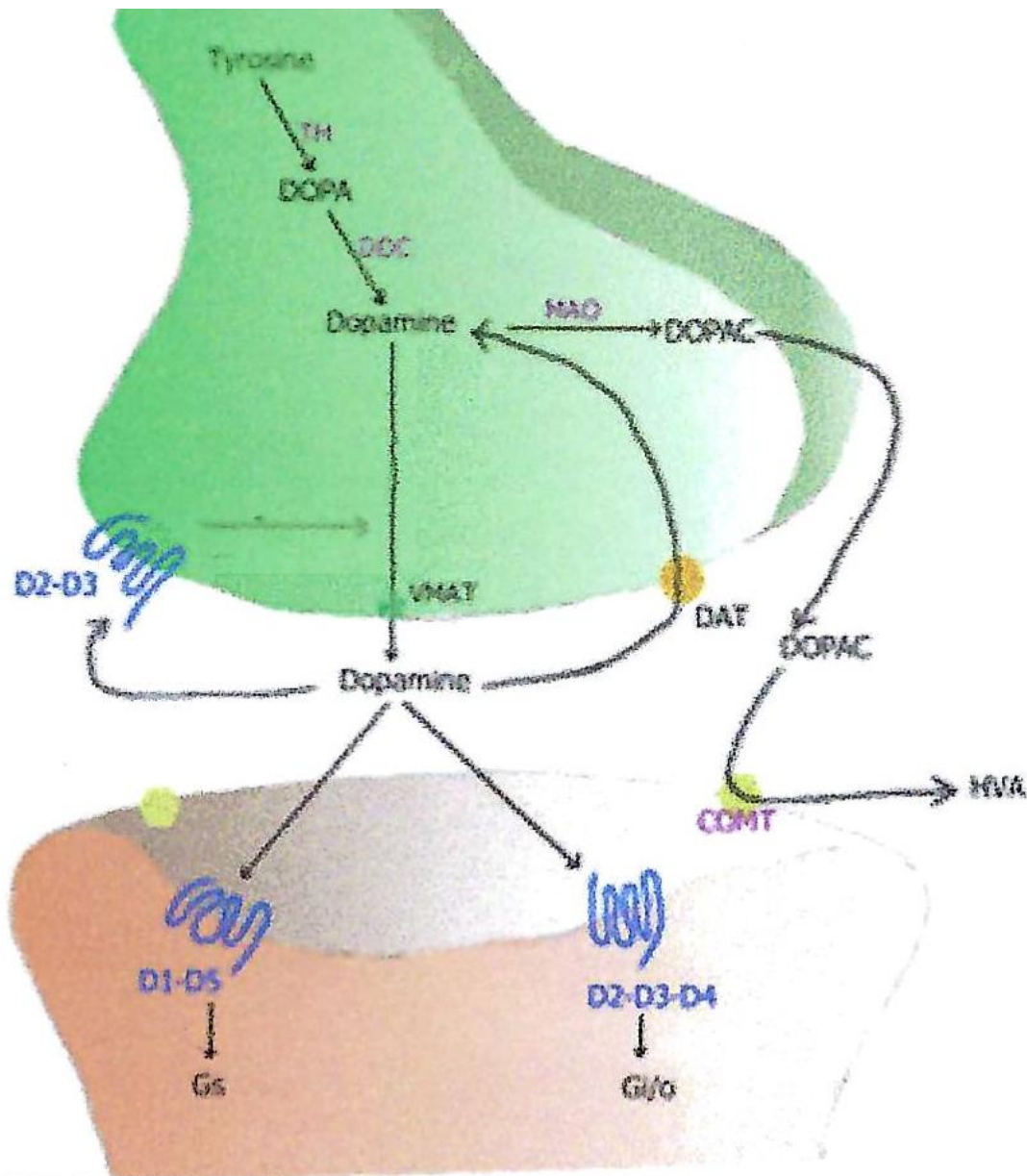
לצבא הנאצי היה מתאמפטמין [פרויטין].

לצבא המצרי היה מתילפנידט ["ריטלין"].

למחבלי הנוח'בה של החמאס היה פנטילין ["קפטגון"]

סמים ממריצים שמגבירים אלימות ומכונים "סמי שנאה".

לבליינים/ות בפסטיבל "נובה" בבוקר ה- 7/10/23 היה MMC ["הדוקטור"] וגם MDMA, קטאמין, LSD ו"דוסה" - המכונים "סמי אהבה".



תהליך יצירת הדופמין וקולטני דופמין DRD בסינפסה.

פעילות הדופמין במערכת העצבים היא מורכבת, כך שיכולות להיות לו השפעות שונות במקרים שונים. השפעות אלו מקושרות בין היתר לתהליכי העברה סינפטית של המוליך העצבי דופמין. באופן כללי הדופמין מיוצר ומאוחסן בקצות הנוירונים ומשחרר לסינפסות שלהם בעקבות דחף עצבי מתאים. הדופמין ששחרר למרווח הסינפטי מפעיל קולטני דופמין אשר מעבירים את המידע לתא שאליו הם מחוברים. בתום פעולת הדופמין הוא מפונה מהסינפסה במספר דרכים. הדופמין יכול ליצור פוטנציאל פוסט-סינפטי מעכב או מעורר. אופן ההשפעה של הדופמין תלוי בסוג הקולטן שאליו הוא נקשר ובתא המבטא את הקולטן הזה. בנוסף, מעבר לקשרים בין נוירונים ספציפיים, קיימות במוח גם שלוש מערכות דופמינרגיות. מערכת הקשב, מערכת החיזוק, ומערכת קידוד הזיכרון ההצהרתי, בהן הדופמין מתפקד כהורמון לכל דבר.

יצירה של דופמין

הייצור של דופמין הוא אחד הצעדים ביצירת נוראפינפרין ואפינפרין. הסינתזה של דופמין בגוף מתבצעת בעיקר בקצות העצבים של הרקמות העצביות ובבלוטת יותרת הכליה.

תהליך יצירת הדופמין מורכב ממספר שלבים. חומצת האמינו טירוזין (TYR) היא מולקולת הקודמן (פרקורסור) ממנה נגזר הדופמין. היא משמשת גם כקודמן עבור נוראפינפרין. טירוזין היא חומצת אמינו בלתי חיונית שנוצרת בגוף מחומצת אמינו פנילאלנין. הטיירוזין הופכת לחומר הנקרא "דופא" DOPA (שהוא קיצור ל-dihydroxyphenylalanine) שממנו נוצר הדופמין. ל-DOPA יש שני איזומרים, שהם שני חומרים בעלי אותו הרכב בסיסי, אך שונים במבנה המרחבי. האיזומר המשמש ליצירת הדופמין נקרא "אל דופא" L-DOPA או "לבו דופא" LEVO-DOPA. הטיירוזין הופך ל-L-DOPA על ידי כך שהוא קושר אליו קבוצת הידרוקסיל באמצעות האנזים Aromatic L-amino acid decarboxylase. בשלב הבא מאבדת מולקולת אל-דופה קבוצת קרבוקסיל בהשפעת פעילותו של האנזים דופה דקרבוקסילאז והופכת לדופמין. במידת הצורך בשלב הבא יכולה להצטרף לדופמין קבוצת הידרוקסיל ובכך הופכת לנוראפינפרין (נוראדרנלין).

מונואמין אוקסידאז (MAO) הוא האנזים המווסת את תהליך ההפקה של הדופמין ושל יתר המוליכים העצביים הקטכולאמינים.

האנזים טירוזין הידרוקסילאז [TH] הוא האנזים אשר קובע את קצב הסינתזה. התאים הדופימינרגיים חסרים את האנזים דופמין הידרוקסילאז [DH] ולכן הם אינם מייצרים נוראפינפרין.

טיירוזין --> אל-דופה --> דופאמין --> נוראפינפרין --> אפינפרין.

הדופמין במרווח הסינפטי: אחסון, שחרור והסרה

הדופמין שנוצר בקצות העצבים מתרכז בתוך השלפוחיות הסינפטיות (וויקולות). השחרור של הדופמין לסינפסה משופעל על ידי גירוי של תא העצב הקדם סינפטי. דופאמין מאוחסן בשלפוחיות עד שמגיע דחף עצבי, אשר משחרר את הדופמין מהשלפוחיות אל המרווח הסינפטי שבין התא הקדם-סינפטי והתא הבתר-סינפטי. אחסון הדופמין בשלפוחיות הסינפטיות ושחרורו מהן, הם פעולות הזקוקות להשקעת אנרגיה.

כאשר הדופמין עובר את המרווח הסינפטי הוא מפעיל את הקולטנים המיוחדים לו בתא הפוסט סינפטי וכך הוא מעביר אליו את המידע. הדופמין ממשיך לפעול על הקולטנים הבתר-סינפטיים כל עוד הוא נמצא במרווח הסינפטי. קולטנים קדם סינפטיים תורמים לוויסות של כמות הפרשת הדופמין לסינפסה.

הסרת הדופמין מהמרווח הסינפטי

הסרה מהירה של המוליכים העצביים מהמרווח הסינפטי מאפשרת העברה מדויקת של האות הקדם סינפטי לתא המטרה. בהתאם לכך, לאחר שהדופמין ביצע את פעילותו יש להסיר אותו מהמרווח הסינפטי. הסרת הדופמין יכולה להתרחש על ידי פירוקו או הזזתו למקום אחר. הדופמין יכול להיקלט חזרה אל תא העצב הקדם סינפטי שממנו שוחרר. הוא יכול גם להיספג על ידי תאי גליאה תומכים, או על ידי פעפוע לנוזל החוץ תאי. הסרת הדופמין מהמרווח הבין תאי מערבת את החלבון נשא הדופמין ואת האנזים COMT המשתתף בנטרולו.

קולטני דופמין

קולטני דופמין (DR - Dopamine Receptors) מופעלים על ידי הדופמין שנמצא במרווח הסינפטי ומעבירים את המידע לתא שעליו הם מבוטאים. זהו המנגנון שבאמצעותו הדופמין ששוחרר מהתא הקדם סינפטי פועל על התאים הפוסט סינפטיים]. כל קולטני הדופמין הם קולטנים מצומדים לחלבון G (המכונים GPCRs), אשר האיתות (signaling) שלהם מתווך על ידי אינטראקציה ושפעול של חלבון G (המכונה GTP-binding proteins).

סוגים של קולטני דופמין

ישנם סוגים שונים של קולטני דופמין. השפעת הדופמין תלויה בסוג הקולטן שאליו הוא נקשר. הדופמין יכול ליצור פוטנציאלים בתר-סינפטיים מעוררים או מעכבים, בהתאם לקולטן הבתר-סינפטי שאיתו נוצר המגע. סוגי הקולטנים השונים מפוזרים באזורים מוחיים שונים, כך שבאזורים מסוימים יכולים להיות יותר או פחות קולטנים מסוג מסוים בהשוואה לאזורים אחרים.

עד כה זוהו חמישה סוגים של קולטני דופמין. הקולטנים מסומנים באות D שאליה מצטרף המספר הרלוונטי. מספור הקולטנים נקבע על ידי סדר הגילוי שלהם.

DRD1: קולטני דופמין D1 - קולטנים אלו נפוצים יחסית. קולטני D1 הם קולטנים בתר-סינפטיים. גירוי קולטני D1 מביא לעלייה ברמת השליח השניוני cAMP בתא. קולטני D1 נמצאים באזור הסטריאטום ובמיוחד באזורים האחראים על תנועה. באזור זה יש קשר הפוך בין פעולות האצטילכולין לבין פעולת הדופמין.

DRD2: קולטני דופמין D2 – גם קולטנים אלו נפוצים יחסית. קולטני D2 יכולים להיות בתר-סינפטיים ויכולים להיות בעמדות קדם-סינפטיות. במקרים רבים הם משמשים כקולטנים עצמיים של התא הקדם סינפטי, אשר מווסתים את קצב ההפקה והשחרור של הדופמין. גירוי קולטנים אלו מפחית את רמת ה-cAMP. הם נמצאים באזור גרעיני הבסיס, כמו הגרעין הזנבי והפוטמן (Putamen), גרעין האקומבנס, ב-Olfactory Tubercle ובסטריאטום. קולטני D2 קשורים באופן משמעותי למערכת החיזוק. עלייה בזמינות של קולטני D2 קשורה לאימפולסיביות נמוכה, יציבות רגשית, אפקט חיובי ונטייה לחוויית זרימה.

ירידה בכמות קולטני D2 מקושרת להשמנת יתר, אך לא ברור אם היא הגורם או התוצאה.

DRD3: קולטני דופמין D3 - גירוי קולטנים אלו מפחית את רמת ה-cAMP בתא. קולטנים אלו נמצאים בחלק הקדמי של גרעין האקומבנס ובאזורים לימביים, כגון הגופים הממילריים ואזור הספטום. אך הם נפוצים יותר בסטריאטום, בהשוואה לאזורים אחרים במוח. קולטנים אלו מווסתים את כמות הפרשת הדופמין אל תוך הסינפסה.

DRD4: קולטני דופמין D4 - גירוי קולטנים אלו מפחית את רמת ה-cAMP בתא. לקולטני DRD4 יש תפקיד חשוב בתיווך האותות הדופמינרגיים בסינפסה. הם נפוצים יותר בקליפת המוח הקדם-מצחית בהשוואה לאזורים מוחיים אחרים.

DRD5: קולטני דופמין D5 - גירוי קולטנים אלה מעלה את רמת ה-cAMP בתא. הגן של DRD5 נמצא קשור להפרעת קשב וריכוז. קולטנים אלו נמצאים רק באזורים לטרליים של הגופים הממילריים ובאזורים ההיפוקמפיים.

קולטנים עצמיים מצויים בדנדריטים, בגופי התא ובכפתורים הסופיים של נוירונים דופמינרגיים. הפעלתם גורמת היפר-פולריזציה ומפחיתה את הירי העצבי. הם דומים ל-D2.

חמשת קולטני הדופמין מחולקים לשת קבוצות עיקריות:

משפחת D1 (באנגלית: D1-like dopamine receptors) - כוללת את קולטני דופמין D1 ו-D5. קולטנים אלו מופעלים בעזרת אדניל ציקלז (Adenyl Cyclase) על ידי חלבון G הידוע בשם G_{so}.

משפחת D2 (באנגלית: D2-like dopamine receptors) - כוללת את קולטני דופמין D2, D3 ו-D4. קולטנים אלו אינם זקוקים לאדניל ציקלז, והם מופעלים על ידי חלבון הידוע בשם G_{io}.

לקולטנים שבכל אחת מהקבוצות יש מאפייני איתות (signaling) המשותפים לקולטנים האחרים באותה הקבוצה, עם זאת ישנם גם הבדלים בין סוגי קולטנים שונים באותה הקבוצה. כלומר, הקבוצות מאחדות בתוכן קולטנים שונים שחלק מהמאפיינים שלהם דומים.

היבטים רפואיים

משום שלקולטנים שונים ישנה השפעה שונה, אחת המטרות של הפרמקולוגיה היא לפתח תרופות שתפעלנה באופן ספציפי על סוג מסוים של קולטנים מבלי שתשפיע על הסוגים האחרים. כך ניתן להעלות את יעילותה של תרופה מסוימת תוך צמצום תופעות לוואי בלתי רצויות.

שינויים ברמת הדופמין ופתולוגיה

תסמונות ומחלות רבות מושפעות מרמת הדופמין ובמידת פעילותו. לרמת הדופמין בקליפת המוח הקדם-מצחית יש השפעה על ההתנהגות. כמו כן, עלייה בכמות הדופמין במוח קשורה להגברת קשב וריכוז.

נהוג לחשוב שעלייה ברמת הדופמין באזורים מסוימים במוח גורמת לשיפור במצב הרוח. אך רמה גבוהה מדי, או פעילות יתר של דופמין מובילה אף היא לפתולוגיה: פעילות דופמינרגית של הטגמנטום הגחוני מעלה את רמת הדופמין לא רק בסטריאטום, אלא גם באמיגדלה - שם הוא יכול לעורר פעילות הקשורה לצפייה לאיום [פחד] ולא רק לצפייה לגמול חיובי [הנאה].

כלומר, קליפת המוח הקדם-מצחית מתפקדת באופן מיטבי כאשר כמות הדופמין מיטבית. עודף או חוסר של דופמין עלול לפגוע בצורה משמעותית בתפקוד שלה.

צורת ה-U ההפוכה המקושרת לתפקוד הדופמינרגי מובילה לכך שההשפעה של גנים המקושרים לדופמין יכולה להיות עוצמתית יותר בתקופות חיים או מצבים שבהם קיים חסך או עודף בפעילות של האותות הדופמינרגיים.

ישנם מספר מצבים המקושרים לחוסר איזון בתפקוד הדופמינרגי, למשל: הפרעה ביפולרית, הפרעת קשב וריכוז, מחלת פרקינסון וסכיזופרניה. כל אחד ממצבים אלו מאופיין בפגיעה דופמינרגית שונה, אשר מובילה לביטויים שונים ומצריכה טיפול שונה.

הפרעות במצב הרוח (הפרעות אפקטיביות [AFFECTIVE])

מחקרים העלו קשר מובהק וחזק בין **תת-פעילות** של המערכת הדופמינרגית לבין תסמונת הפרעה דיכאונית מז'ורית, ובין רמת פעילות גבוהה מהרגיל למצב המאניה בהפרעה דו-קוטבית ("מאניה-דיפרסיה"), ובהתאם תת-פעילות של המערכת הדופמינרגית בשלב הדיכאון (דיפרסיה). על סמך מחקרים אלו פותחו תרופות רבות, אגוניסטים לדופמין ומעכבי ספיגת דופמין שמעלים את פעילות המערכת הדופמינרגית כתרופה לדיכאון (הן לדיכאון מז'ורי והן לשלב הדיכאון אצל חולים בהפרעה דו-קוטבית), ומייצבי רמת דופמין לשיכוך התנודה שבין מאניה לדיפרסיה אצל חולים בהפרעה דו-קוטבית.

הפרעת קשב וריכוז

שלושת הניורטרנסמיטרים העיקריים המעורבים בהפרעת קשב וריכוז הם דופמין, נוראפינפרין וסרוטונין, והאיזון ביניהם הוא גורם בעל השפעה רבה בקשב וריכוז. בהתאם לכך האטיולוגיה של הפרעת קשב מקושרת ל**שונות בגנים** של קולטני הדופמין. נראה שקשיי למידה הקשורים להפרעת קשב נובעים מ"נפילות קשב", אשר נגרמות מבעיות במטבוליזם של הדופמין.

להפרעות נפשיות יש רקע תורשתי אישי.

שסעת (סכיזופרניה)

הדופמין מעורב בהתפתחות סכיזופרניה שהיא הפרעה נפשית כרונית מורכבת והטרוגנית בביטוייה, השייכת לקבוצת **המחלות הפסיכוטיות**.

בסכיזופרניה חלה ירידה מתמשכת בפעילות של קליפת המוח הקדם-מצחית, אשר מובילה להפחתה בפעילות הטונית (פעילות מתמשכת) של הדופמין. לאורך זמן. ההפחתה בפעילות הטונית של הדופמין מעלה את התגובתיות הפאזית (פעילות חזקה וקצרת טווח) באופן שאינו נורמלי. בהתאם לכך, בקרב אנשים שסובלים מסכיזופרניה, ישנן רמות גבוהות מאוד של המוליך העצבי דופמין. עלייה קיצונית ברמת הדופמין קשורה להופעת הזיות.

חומרים אשר משפיעים על ייצור הדופמין באקסון

סם ה **AMTP** נקשר לאנזים ההופך טירוזין לאל-דופה וכך משבש את פעולתו ולפיכך נחשב לאנטגוניסט של קטכולאמינים.

התרופה **רזרפין**, שהייתה בעבר בשימוש נגד יתר לחץ דם, מונעת אגירת מונואמינים בשלפוחית סינפטית ולכן היא אנטגוניסטית של מונואמינים.

חומרים אשר משפיעים על פעולת הדופמין בקולטנים

קיימות מספר תרופות המשמשות כאגוניסטים לדופמין. תרופות אלו מחקות את פעילותו של דופמין בתאים הפוסט-סינפטיים וגורמים לשרשרת תהליכים תוך תאית בדומה לזה שנעשה על ידי הצמדות דופמין לקולטן. התרופה **אפומורפין** היא דוגמה לאגוניסטים אלו ומשמשת בטיפול במחלת פרקינסון קשה.

חומרים אשר משפיעים על פינוי הדופמין מהסינפסה

ישנם מספר חומרים אגוניסטיים אשר מעכבים את הספיגה החוזרת של הדופמין מהסינפסה. המוכרים ביותר הם אמפטמין, קוקאין ומתילפנידאט.

אמפטמין - גורם פליטה של נוראדרנלין ודופמין ביחד על ידי שינוי כיוון הפעולה של הנשאים שלהם. משום שהוא גורם לנשאים שלהם לפעול בכיוון הפוך מהרגיל, הם לא מסוגלים לפנות את הדופמין והנוראדרנלין מהסינפסה.

קוקאין – פועל על ידי חסימת נשא הדופמין. בכך הוא חוסם את הספיגה החוזרת של המוליך העצבי דופמין מהמרווח הסינפטי. קוקאין חוסם את הספיגה החוזרת של דופמין ונוראדרנלין מהמרווח הסינפטי לתאי העצבים. בנוסף, הוא חוסם גם תעלות נתרן תלויות מתח. בגלל התכונה האחרונה הוא שימש פעם כתרופה לאלחוש מקומי, למשל בצורת טיפות עבור ניתוחי עיניים וכן בהתערבויות של רפואת האף והשיניים. הקוקאין הוחלף בנגזרות פחות פסיכואקטיביות. הקוקאין ידוע כסם פסיכואקטיבי מקבוצת הממריצים-מעוררים (פסיכו-סטימולנטים). הוא בעל פוטנציאל ממכר חזק. בהרעלת קוקאין ניתן לצפות מצב מרומם או אפקט שטוח, עוררות יתר, רגזון, אי שקט, דופק מהיר, שינויים בלחץ דם, לפעמים תופעות פסיכוטיות כמו מחשבות פראנואידיות, הזיות שמיעה, ראייה או מגע. אלו האחרונות קשורות לעלייה חדה ברמת

הדופמין. תסמונת הנסיגה שבאה אחרי צריכת הסם מתאפיינת בעיקר בתשישות ודיכאון ובשלב מסוים חיפוש חוזר אחרי הסם.

מתילפנידאט - תרופה זו מוכרת יותר בשם המסחרי "ריטלין" והיא משמשת לטיפול בהפרעת קשב, ריכוז והיפראקטיביות ולטיפול בנרקולפסיה [נמנמת]. מתילפנידאט שהוא מולקולה סינטטית, חוסם את הספיגה החוזרת של הדופמין (ושל נוראדרנלין). כתוצאה מכך הוא מעלה את הרמות הסינפטיות של דופמין וקטכולאמינים אחרים.

A Brain on Cannabinoids: The Role of Dopamine Release in Reward Seeking.

Erik Oleson & Joseph Cheer.

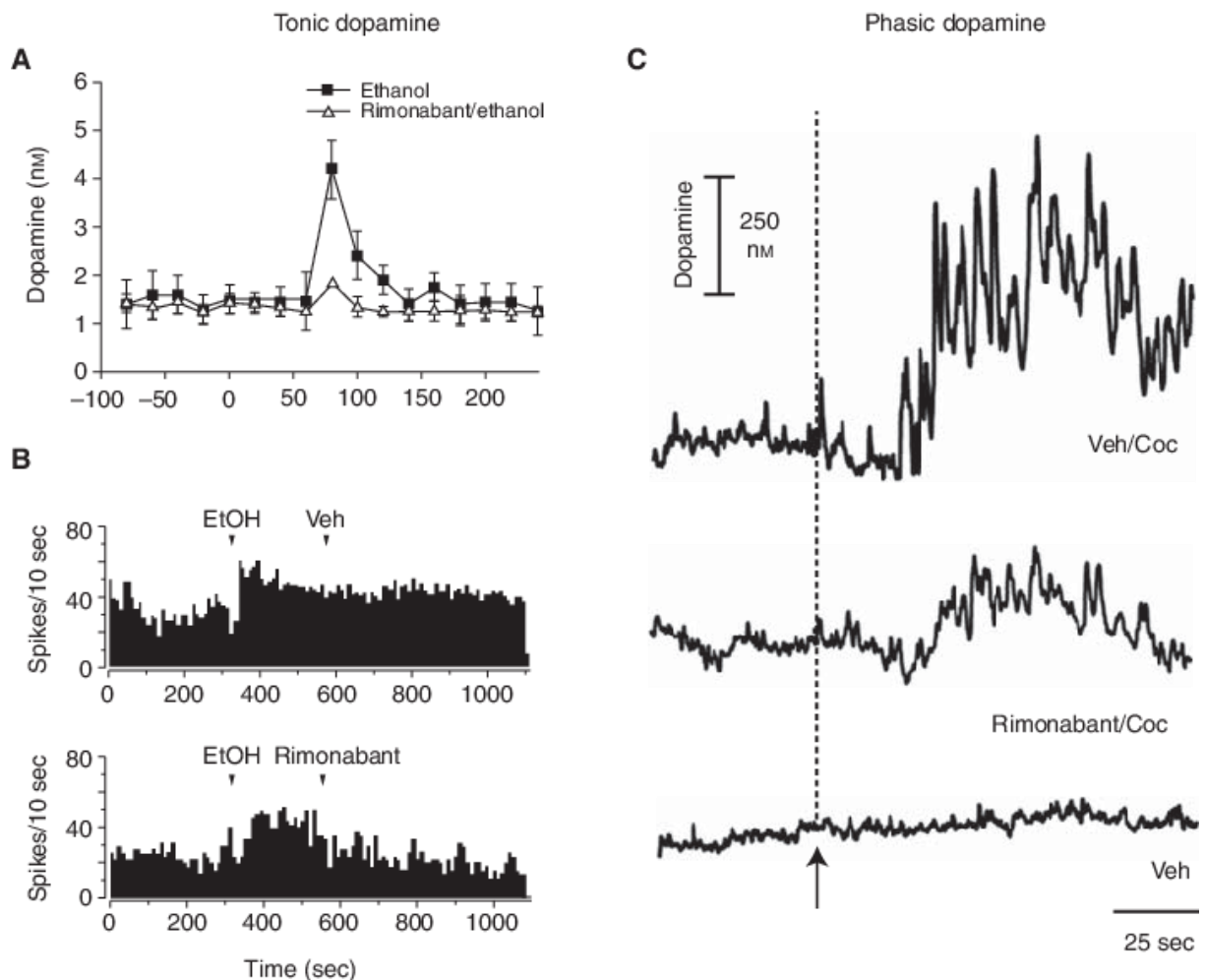
August 2012 Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2(8)a012229

Increase in mesolimbic dopamine [DA] transmission is observed when animals are treated with all known drugs of abuse, including cannabis, and to conditioned stimuli predicting their availability. In contrast, decreases in mesolimbic DA function are observed during drug withdrawal, including cannabis-withdrawal syndrome [CWS].

Thus, despite general misconceptions that cannabis is unique from other drugs of abuse, cannabis exerts identical effects on the mesolimbic DA system. The recent discovery that endogenous cannabinoids [eCBs] modulate the mesolimbic DA system, however, might be exploited for the development of potential pharmacotherapies designed to treat disorders of motivation. Indeed, disrupting eCB signaling decreases drug-induced increases in DA release in addition to DA concentrations evoked by conditioned stimuli during reward seeking.

עלייה ברמות הדופאמין במערכת המזולימבית נצפית במוחם של בעלי-חיים שמטופלים בכל הסמים שבהם נעשה שימוש לרעה באדם – כולל קנביס. העלייה הזאת ברמות הדופאמין נצפית גם בגירוי מותנה שצופה את נוכחותם של הסמים. במהלך הגמילה מסמים (כולל גמילה מ-THC) נצפית **ירידה** ברמות הדופאמין במערכת המזולימבית במוח.

אנדוקנבינואידים מפקחים על רמות הדופאמין במערכת המזולימבית. חסימת פעילות האנדוקנבינואידים (בעקבות טיפול באנטגוניסט של הקולטנים האנדוקנבינואידיים כ"רימונבאנט") מורידה את שחרור הדופאמין בהשפעת סמים ובגלל גירוי מותנה במהלך ההתמכרות לקבלת גמול חיובי במוח.



Endocannabinoids [eCBs] are necessary for drug-induced increases in tonic and phasic dopamine [DA] release. (A) eCBs are required for ethanol-induced increases in tonic DA concentrations in the nucleus accumbens [NAc]. When administered independently, ethanol (1.5 g/kg, filled squares) increased DA concentrations. When co-administered with rimonabant {CB1R antagonist} (3 mg/kg i.p., open triangles), ethanol failed to increase accumbal DA concentrations. (Figure constructed from data by Hungund et al. 2003.) (B) Disrupting eCB signaling with rimonabant (1 mg/kg i.v., bottom) reversed ethanol-induced (0.5 g/kg i.v., top) increases in the neural activity of an antidromically identified ventral tegmental area DA neuron. (Figure constructed from data by Perra et al. 2005.) (C) eCBs are required for drug-induced phasic DA events. **Cocaine** (3 mg/kg i.v., top) significantly increased transient increases in nucleus accumbens DA concentration. Rimonabant coadministration (0.3 mg/kg i.v., middle) significantly attenuated the cocaine-induced increases in phasic DA release. Vehicle alone failed to alter phasic DA events (bottom).

Changes in striatal dopamine release, sleep, and behavior during spontaneous Δ -9-tetrahydrocannabinol abstinence in male and female mice

Andrew J. Kesner, Yolanda Mateo, Karina P. Abrahao, Stephanie Ramos-Maciel, Matthew J. Pava, Alexa L. Gracias, Riley T. Paulsen, Hartley B. Carlson & David M. Lovinger

Neuropsychopharmacology volume 47, pages1537–1549 (2022).

Withdrawal symptoms are observed upon cessation of cannabis use in humans. Although animal studies have examined withdrawal symptoms following exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), difficulties in obtaining objective measures of spontaneous withdrawal using paradigms that mimic cessation of use in humans have slowed research. The neuromodulator dopamine (DA) is affected by chronic THC treatment and plays a role in many behaviors related to human **THC withdrawal symptoms**. These symptoms include sleep disturbances that often drive relapse, and emotional behaviors like irritability and anhedonia. We examined THC withdrawal-induced changes in striatal DA release and the extent to which sleep disruption and behavioral maladaptation manifest during abstinence in a mouse model of chronic THC exposure. Using a THC treatment regimen known to produce tolerance, we measured electrically elicited DA release in acute brain slices from different striatal subregions during early and late THC abstinence. Long-term polysomnographic recordings from mice were used to assess vigilance state and sleep architecture before, during, and after THC treatment. We additionally assessed how behaviors that model human withdrawal symptoms are altered by chronic THC treatment in early and late abstinence. We detected altered striatal DA release, sleep disturbances that mimic clinical observations, and behavioral maladaptation in mice following tolerance to THC. Altered striatal DA release, sleep, and **affect-related behaviors** associated with spontaneous THC abstinence were more consistently observed in **male** mice. These findings provide a foundation for preclinical study of directly translatable non-precipitated THC withdrawal symptoms and the neural mechanisms that affect them.

Cannabis withdrawal symptoms

Cessation of chronic cannabis or THC use causes withdrawal symptoms in a significant population of users. In humans, **cannabis withdrawal symptoms (CWS)** may include irritability/ aggression, nervousness/ anxiety, disrupted sleep, hypophagia and weight loss, restlessness, depressed mood, and uncomfortable somatic symptoms e.g., abdominal pain, shakes, sweating, fever/chills, or headache. One of the most prominent CWS is disrupted sleep, and poor sleep quality is a major risk factor towards cannabis relapse. Human studies show that acute THC produces sleep facilitation including shorter sleep latency, less difficulty falling asleep, and more time spent asleep. Our group has shown that endocannabinoid (eCB) activity contributes to non-rapid eye movement, (**NREM**) stability. The sleep-inducing effects of acute THC may dissipate during chronic exposure in humans, and abstaining from chronic THC or cannabis use in humans is associated with decreased sleep time and efficiency.

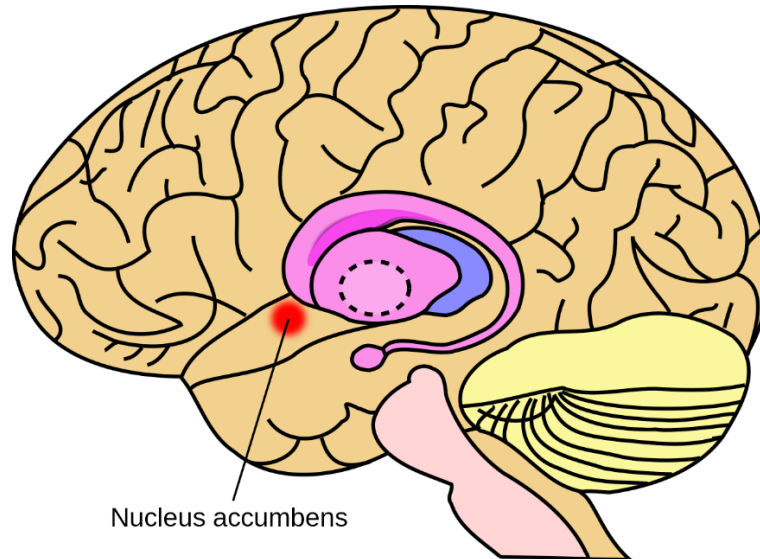
At the preclinical level, while some studies have modeled CWS using spontaneous withdrawal (abrupt cessation of drug treatment), the far more prevalent model is withdrawal precipitated by CB1 antagonist/inverse agonist administration, which immediately blocks the effects of the chronically administered cannabinoid drug. An obvious caveat of precipitated withdrawal is that humans undergo spontaneous withdrawal, so the translational relevance of precipitated CWS is unclear. While spontaneous THC withdrawal does reliably induce somatic withdrawal symptoms in mice (head shaking, front paw tremor, hunched posture, body tremor), indicating its potential to drive CWS, previous studies have struggled to provide strong evidence for spontaneous THC withdrawal symptoms that more closely model human CWS.

Dopamine, CUD and CWS

The NT dopamine (DA) has well established roles in **SUDs** [Ref#42, 43], behavioral alterations during drug withdrawal [Ref#44, 45], and sleep [Ref#46,47,48]. There is considerable evidence that exogenous cannabinoids indirectly modulate DA activity with ramifications for development of CUD and CWS. The striatum, comprised of the nucleus accumbens (**NAc**), dorsal medial (DMS) and dorsal lateral striatal (DLS) subregions, is a major site of DA action in the brain and is involved in many behaviors associated with drug abuse and withdrawal symptoms

[Ref#52], as well as sleep [Ref#53], making it an interesting nexus THC action and withdrawal phenomena.

The Nucleus accumbens [NAc]



The nucleus accumbens (**NAc**) is a region in the basal forebrain rostral to the preoptic area of the hypothalamus. The NAc and the olfactory tubercle collectively form the ventral striatum. The ventral striatum and dorsal striatum collectively form the striatum, which is the main component of the basal ganglia. The dopaminergic neurons of the mesolimbic pathway project onto the GABAergic medium spiny neurons of the NAc and olfactory tubercle. Each cerebral hemisphere has its own NAc, which can be divided into two structures: the NAc core and the NAc shell. These substructures have different morphology and functions.

Different NAc subregions (core vs shell) and neuron subpopulations within each region (**D1**-type vs **D2**-type medium spiny neurons) are responsible for different cognitive functions. The NAc has a significant role in the cognitive processing of motivation, aversion, reward (i.e., incentive salience, pleasure, and positive reinforcement), and reinforcement learning (e.g., Pavlovian-instrumental transfer); hence, it has a **significant role in addiction**.

In addition, part of the NAc core is centrally involved in the induction of slow-wave sleep (**SWS**). The NAc plays a lesser role in processing fear (a form of aversion), impulsivity, and the placebo effect. It is involved in the encoding of new motor programs as well.

Cell types

Approximately 95% of neurons in the NAc are GABAergic medium spiny neurons (MSNs) which primarily express either D1-type or D2-type receptors; about 1–2% of the remaining neuronal types are large aspiny cholinergic interneurons and another 1–2% are GABAergic interneurons. Compared to the GABAergic MSNs in the shell, those in the core have an increased density of dendritic spines, branch segments, and terminal segments. From the core, the neurons project to other sub-cortical areas such as the globus pallidus and the substantia nigra. **GABA** is one of the main NTs in the NAc, and GABA receptors are also abundant. These neurons are also the main projection or output neurons of the NAc.

Neurochemistry

Some of the NTs, neuromodulators, and hormones that signal through receptors within the NAc include:

Dopamine: **DA** is released into the NAc following exposure to **rewarding stimuli**, including recreational drugs like substituted amphetamines, cocaine, nicotine and morphine.

Phenethylamine [PEA] and tyramine: PEA and tyramine are **trace amines** which are synthesized in neurons that express the aromatic amino acid hydroxylase (**AADC**) enzyme, which includes all dopaminergic neurons. Both compounds function as dopaminergic neuromodulators which regulate the **reuptake** and release of DA into the NAc via interactions with the transporter protein **VMAT2** and trace amine receptor **TAAR1** in the axon terminal of mesolimbic DA neurons.

VMAT2 (Vesicular Monoamine Transporter 2):

VMAT2 is a protein encoded by the *SLC18A2* gene in humans.

It is an integral membrane protein responsible for transporting monoamines (such as DA, NE, serotonin, and histamine) from the cellular cytosol into synaptic vesicles.

VMAT2 plays a crucial role in regulating neurotransmission in dopamine [DA], norepinephrine [NE], and serotonin [5-HT] neurons within the CNS. It is also necessary for the vesicular release of the NT GABA in DA-releasing neurons.

VMAT2 is a high-affinity receptor for amphetamine, methamphetamine [AMP], DA and trace amines. Its primary endogenous ligands include tyramine [TYR], β -phenethylamine [PEA], DA, and octopamine.



Phenethylamine (PEA)



Tyramine (TYR)



Tryptamine (TRY)



Amphetamine (AMP)

TAAR1 (Trace Amine-Associated Receptor 1):

TAAR1 is an intracellular amine-activated G protein-coupled receptor (GPCR). It is primarily expressed in several peripheral organs, white blood cells, astrocytes, and within the presynaptic plasma membrane of monoamine [MA] neurons in the CNS.

TAAR1 regulates neurotransmission in DA, NE, and 5-HT neurons.

It affects immune system and neuroimmune system function through different mechanisms.

These receptors play essential roles in various physiological processes and are potential targets for drug development in conditions like hypertension, Huntington's disease, and anxiety disorders.

Glucocorticoids and dopamine:

Glucocorticoid receptors are the only corticosteroid receptors in the NAc shell. L-DOPA, steroids, and specifically glucocorticoids are currently known to be the only known endogenous compounds that can **induce psychotic problems**, so understanding the hormonal control over dopaminergic projections regarding glucocorticoid receptors could lead to new treatments for psychotic symptoms. A recent study demonstrated that suppression of the glucocorticoid receptors led to a decrease in the release of DA, which may lead to future research involving anti-glucocorticoid drugs to potentially relieve psychotic symptoms.

GABA: A recent study on rats that used GABA agonists and antagonists indicated that **GABA_A** receptors in the NAc shell have inhibitory control on turning behavior influenced by DA, and **GABA_B** receptors have inhibitory control overturning behavior mediated by acetylcholine.

Glutamate: Studies have shown that local blockade of glutamatergic NMDA receptors in the NAc core impaired spatial learning. Another study demonstrated that both NMDA and AMPA (both glutamate receptors) play important roles in regulating instrumental learning.

Serotonin (5-HT): Overall, 5-HT synapses are more abundant and have a greater number of synaptic contacts in the NAc shell than in the core. They are also larger and thicker and contain more large dense core vesicles than their counterparts in the core.

Functions of the NAc

Reward and reinforcement:

The NAc, being one part of the reward system, plays an important role in processing rewarding stimuli, reinforcing stimuli (e.g., food and water), and those which are both rewarding and reinforcing (**addictive drugs**, sex, and exercise). The predominant response of neurons in the NAc to the reward **sucrose** is inhibition; the opposite is true in response to the administration of aversive quinine. Substantial evidence from pharmacological manipulation also suggests that reducing the excitability of neurons in the NAc is rewarding - as, for example, would be true in the case of **μ-opioid receptor [MOR] stimulation**.

The blood oxygen level dependent signal (**BOLD**) in the NAc is selectively increased during the perception of pleasant, emotionally arousing pictures and during mental imagery of pleasant, emotional scenes. However, as BOLD is thought to be an indirect measure of regional net excitation to inhibition, the extent to which BOLD measures valence dependent processing is unknown. Because of the abundance of NAc inputs from limbic regions and strong NAc outputs to motor regions, the NAc has been described by as the interface between the limbic and motor system.

α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, better known as **AMPA**, is a compound that is a specific agonist for the AMPA receptor, where it mimics the effects of the NT **glutamate**.

There are several types of glutamatergic ion channels in the CNS including AMPA, kainic acid and **N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)** channels. In the synapse, these receptors serve very different purposes. AMPA can be used experimentally to distinguish the activity of one receptor from the other to understand their differing functions. AMPA generates fast excitatory postsynaptic potentials (**EPSPs**). AMPA activates AMPA receptors that are non-selective cationic channels allowing the passage of Na⁺ and K⁺ and therefore have an equilibrium potential near 0 mV.

Tuning of appetitive and defensive reactions in the NAc shell:

AMPA blockade requires **D1** function to produce motivated behaviors, regardless of valence, and **D2** function to produce defensive behaviors. **GABA** agonism, on the other hand, does not require DA receptor function. The expansion of the anatomical regions that produce defensive behaviors under stress, and appetitive behaviors in the home environment produced by AMPA antagonism. This flexibility is less evident with GABA agonism.

The NAc is causally related to the experience of pleasure. Microinjections of μ -opioid agonists, δ -opioid agonists or κ -opioid agonists in the rostro-dorsal quadrant of the **medial shell** enhance "liking", while more **caudal** injections can inhibit disgust reactions, liking reactions, or both. The

regions of the NAc that can be ascribed a causal role in the production of pleasure are limited both anatomically and chemically,

Besides opioid agonists, only endocannabinoids [eCBs] can enhance liking feelings.

In the NAc, DA, GABA receptor agonist or AMPA antagonists solely modify motivation, while the same is true for opioid and eCBs outside of the hotspot in the medial shell. A rostro-caudal gradient exists for the enhancement of appetitive versus fearful responses, the latter of which is traditionally thought to require only D1 receptor function, and the former of which requires both D1 and D2 function. One interpretation of this finding, the disinhibition hypothesis, posits that inhibition of NAc MSNs (which are GABAergic) **disinhibits** downstream structures, enabling the expression of appetitive or consummatory behaviors. The motivational effects of AMPA antagonists, and to a lesser extent GABA agonists, is anatomically flexible. Stressful conditions can expand the fear inducing regions, while a familiar environment can reduce the size of the fear inducing region. Furthermore, cortical input from the orbitofrontal cortex (**OFC**) biases the response towards that of appetitive behavior, and infralimbic input, equivalent to the human cingulate cortex, suppresses the response regardless of valence.

The NAc is neither necessary nor sufficient for instrumental learning, although manipulations can affect performance on instrumental learning tasks. One task where the effect of NAc lesions is evident is Pavlovian-instrumental transfer (**PIT**), where a cue paired with a specific or general reward can enhance instrumental responding. Lesions to the core of the NAc impair performance after devaluation and inhibit the effect of general PIT. On the other hand, lesions to the shell only impair the effect of specific PIT. This distinction is thought to reflect consummatory and appetitive conditioned responses in the NAc shell and the NAc core, respectively.

In the dorsal striatum, a dichotomy has been observed between D1-MSNs and D2-MSNs, with the former being reinforcing and enhancing locomotion, and the latter being aversive and reducing locomotion. Such a distinction has been traditionally assumed to apply to the NAc as well, but evidence from pharmacological studies is conflicting. Furthermore, a

subset of NAc MSNs express both D1 and D2 MSNs, and pharmacological activation of D1 versus D2 receptors need not necessarily activate the neural populations exactly. While most studies show no effect of selective optogenetic stimulation of D1 or D2 MSNs on locomotor activity, one study has reported a decrease in basal locomotion with D2-MSN stimulation. While two studies have reported reduced reinforcing effects of **cocaine** with D2-MSN activation, one study has reported no effect. NAc D2-MSN activation has also been reported to enhance motivation, as assessed by PIT, and D2 receptor activity is necessary for the reinforcing effects of VTA stimulation. A 2018 study reported that D2 MSN activation enhanced motivation via inhibiting the ventral pallidum, thereby disinhibiting the VTA.

Maternal behavior

An fMRI study conducted in 2005 found that when mother rats were in the presence of their pups, the regions of the brain involved in reinforcement, including the NAc, were highly active. Levels of DA increase in the NAc during maternal behavior, while lesions in this area upset maternal behavior. When women are presented pictures of unrelated infants, fMRIs show increased brain activity in the NAc and adjacent caudate nucleus, proportionate to the degree to which the women find these infants "cute".

Reward & Aversion

Activation of D1-type MSNs in the NAc is involved in reward, whereas the activation of D2-type MSNs in the NAc promotes aversion.

Slow-wave sleep [SWS]

In 2017, studies on rodents which utilized optogenetic and chemogenetic methods found that the indirect pathway (i.e., D2-type) medium spiny neurons in the NAc core which co-express **adenosine A2A receptors** and project to the ventral pallidum are involved in the regulation of SWS. Optogenetic activation of these indirect pathway NAc core neurons induces SWS and chemogenetic activation of the same neurons increases the number and duration of SWS episodes. Chemogenetic inhibition of these NAc core neurons suppresses sleep. In contrast, the D2-type medium spiny neurons in the NAc shell which express **adenosine A2A receptors** have no role in regulating SWS.

Conclusions and caveats

Technical limitations to our studies, primarily that metrics were gathered from separate cohorts of animals, make it difficult to draw conclusions about correlations between various behaviors, and particularly DA voltammetry measurements. Nonetheless, a general observation is that female mice appear more resilient to effects of chronic THC treatment on sleep and maladaptive behaviors during abstinence. A speculative explanation is the elevation in striatal DA release we observe in female mice during early abstinence may play a protective role in attenuating withdrawal symptoms, and the clearest indicator of this effect in our studies is in the relationship between lack of sleep disruption and striatal DA release in early abstinence in female mice. Striatal DA is known to play a role in sleep-state architecture, so further studies are needed to investigate the causal role of enhanced striatal DA release observed in female mice in alleviating sleep disruption during early chronic THC abstinence.

Beyond the changes in striatal DA release we observed in female mice, we can speculate about other physiological mechanisms that may contribute to the lack of abstinence effects in female sleep or wake behavior in our spontaneous THC withdrawal assays. In several of our assays, female data appear more variable than males. This could be due to influences of sex-hormone cycling, which are known to influence sleep and motivated behaviors. Another factor might be innate differences in the eCB system between males and females. We hypothesize, and have shown here for sleep measurements, that neurophysiological changes that drive tolerance are critical for the manifestations of CWS, and as such females may express these changes differently than males, despite both sexes showing evidence of tolerance in our treatment procedure.

Our findings provide models of significant and translatable CWS in rodents using a protocol that does not require antagonist-precipitated withdrawal. Note that withdrawal from misused drugs is a complex psychophysiological phenomenon, and our aim here is to present preclinical assays that have both successfully and unsuccessfully modeled distinct CWS.

Withdrawal from chronic treatment with Δ 9-THC induces changes in neuronal plasticity that can be further unmasked by administration of

the specific cannabinoid antagonist SR 141716A (rimonabant). Indeed, rats undergoing S-W from Δ 9-THC do not show a somatic manifestation of the withdrawal syndrome as observed in their SR 141716-treated pharmacologically induced withdrawal (P-W) counterparts. Nevertheless, both groups (SR 141716A-treated and untreated) showed a **decline in the dopaminergic functioning** of the mesolimbic system of similar magnitude. This result indicates that reduction in electrophysiological activity of DA neurons antidromically identified as projecting to the nucleus accumbens [NAc], has no relationship with behavioral manifestations of cannabinoid withdrawal. Interestingly, this lack of relationship has been already documented for two major addictive drugs such as ethanol and morphine. Further, Δ 9-THC administration to rats not exposed to the antagonist resulted in increased firing rates comparable to those observed in controls, whereas SR 141716A administration resulted in an abrupt reduction in the already abated electrophysiological activity of DA neurons. Because SR 141716A was ineffective when administered to control rats, these results indicate that DA neurons of the limbic system, after chronic Δ 9-THC, are driven in their spontaneous activity by the exogenous cannabinoid. In addition, the lack of effect of SR 141716A in control rats, suggests that endogenous cannabinoids are unlikely to participate in the modulation of electrophysiological activity of DA neurons of the mesolimbic system. Increased firing rate after i.v. Δ 9-THC in spontaneous withdrawal (S-W) rats, together with the abrupt reduction in mesolimbic DA neuronal activity observed after administration of the cannabinoid antagonist SR 141716A in S-W rats but not in controls, suggest that these changes are ascribable to withdrawal from chronic Δ 9-THC.

These changes in the dopaminergic functioning of the limbic system, affecting specifically firing rate, burst firing and spikes/burst of these units, with no alteration in the cells/track index, suggest that ventral tegmental area (VTA) DA neurons projecting to the NAc are reduced in their spontaneous activity but not affected by depolarization blockade. Thus, they appear to be more refractory to intrinsic and extrinsic depolarizing stimuli. However, irrespective of the mechanism underlying the reduction in dopaminergic neuronal function, the present results indicate that withdrawal from chronic cannabinoid exposure induces subtle changes in the mesolimbic dopaminergic system that can be

further evidenced by administration of SR 141716A, per se ineffective. These changes, indexed by neurophysiological and pharmacological evidence are: (i) reminiscent of those recently reported for other, more harmful, substances such as ethanol and opiates. Indeed, if compared, the reduction in DA neuronal activity is qualitatively, but not quantitatively, similar in the three withdrawal syndromes, being morphine>cannabinoids>ethanol, respectively. (ii) Consistent with the idea that lessening dopaminergic functioning in the limbic system may substantially contribute to the neurobiological basis of the subjective aversive consequences of drug withdrawal (dysphoria) rather than somatic aspects of it.

These data are part of a large and still growing body of evidence that indicates that chronic administration of addictive drugs results in major changes in the physiology, biochemistry and even anatomy of the mesolimbic DA system. These changes, in turn, may render the mesolimbic DA pathway more vulnerable and thus facilitate relapse into a drug dependent state. From another viewpoint, these data indicate that withdrawal from chronic cannabinoid exposure results in neurobiological alterations not dissimilar from those observed after protracted administration with substances, such as ethanol and opiates, which are widely considered to be more harmful.

Cannabis Withdrawal and Dopamine:

When cannabis use is abruptly discontinued, CB1 receptor density decreases during early abstinence. This reduction in CB1 receptor density is related to increased withdrawal symptoms.

Interestingly, females tend to experience more severe withdrawal symptoms compared to males.

Excessive dopamine [DA] activity in the mesolimbic tract is hypothesized to cause positive psychotic symptoms during withdrawal.

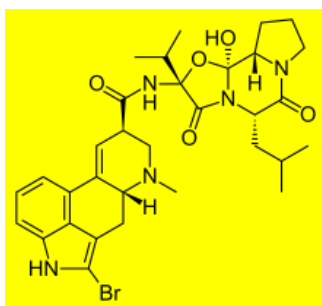
Treatment of stimulant drugs abuse that cause DA depletion:

The stimulants promote the release of dopamine [DA] and norepinephrine [NE] from presynaptic neurons into the synaptic cleft but then block reuptake by these same neurons. Because of blocked

reuptake, increased levels of catecholamines [**CAs**] are available for receptor stimulation in the synaptic cleft.

One hypothesis is that progressive CA depletion occurs because the CAs are exposed to synaptic metabolism and therefore are not available for reutilization by the presynaptic neurons. Thus, with each stimulant-induced CA release-reuptake cycle, the CA supply is slowly depleted. Recent research has shown that serotonin may also play a role.

Bromocriptine ("Parlodel"), a dopamine receptor agonist, normalizes the effects of the DA depletion. Accordingly, bromocriptine is often used during stimulant withdrawal. This drug reduces stimulant craving and withdrawal symptoms. For stimulant detoxification, bromocriptine is given in an initial dosage of 0.625 to 2.5 mg taken orally three times daily. The dosage is then reduced by 0.625 mg per day over a period of three to 10 days.

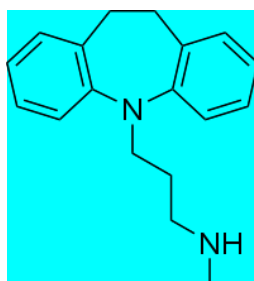


Bromocriptine is a partial agonist of the dopamine D2 receptor. It also interacts with other DA receptors and with various serotonin and adrenergic receptors. Bromocriptine has additionally been found to **inhibit the release of glutamate by reversing the GLT1 glutamate transporter**.

As an antagonist of the serotonin 5-HT2B receptor, bromocriptine has not been associated with cardiac valvulopathy. This contrasts with other ergolines acting instead as 5-HT2B receptor agonists such as cabergoline and pergolide but is like **lisuride** which likewise acts as a 5-HT2B receptor antagonist.

An alternative protocol uses **desipramine**, a tricyclic antidepressant. Desipramine produces a sub-sensitivity of DA and NE receptors. This presumably counteracts the increased dopaminergic and noradrenergic receptor binding that occurs in stimulant abuse. Consequently, desipramine has been reported to be effective in reducing the stimulant

craving and post-withdrawal symptoms that occur because of the decreased CA levels. Desipramine may be used alone or with bromocriptine. The initial dosage of desipramine is 50 mg per day taken orally. This dosage is increased in 50-mg increments every other day until a dosage of 150 to 200 mg is achieved.



Desipramine, sold under the brand name "Norpramin", is a tricyclic antidepressant (**TCA**) used in the treatment of depression. It acts as a relatively selective NE reuptake inhibitor, though it does also have other activities such as weak serotonin reuptake inhibitory, α 1-blocking, antihistamine, and anticholinergic effects. The drug is not considered a first-line treatment for depression since the introduction of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants, which have fewer side effects and are safer in overdose.

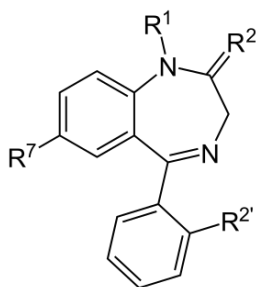
Medical uses

Desipramine is primarily used for the treatment of **depression**. It may also be useful to treat symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder (**ADHD**). Evidence of benefit is only in the short term, and with concerns of side effects its overall usefulness is not clear. Desipramine at very low doses is also used to help reduce the pain associated with functional dyspepsia. It has also been tried, albeit with little evidence of effectiveness, in the treatment of cocaine dependence.

Stimulant intoxication usually presents with hyper alertness and euphoria. Some addicts, especially chronic abusers, become paranoid or combative. The paranoia and combativeness generally remit without intervention after a few episodes. Increased release of CAs appears to be responsible for these changes.

If paranoia and combativeness become a problem or are associated with acutely threatening behavior, **benzodiazepine** therapy may be efficacious. The benzodiazepine indirectly reduces CA activity by

increasing GABA activity. The intramuscular administration of a 2-mg dose of lorazepam is usually sufficient.



Benzodiazepines (BZD), colloquially called "benzos", are a class of depressant drugs whose core chemical structure is the fusion of a benzene ring and a diazepine ring. They are prescribed to treat conditions such as anxiety disorders, insomnia, and seizures. The first benzodiazepine, chlordiazepoxide (**Librium**), was discovered accidentally by Leo Sternbach in 1955 and was made available in 1960 by Hoffmann–La Roche, who soon followed with diazepam (**Valium**) in 1963. By 1977, benzodiazepines were the most prescribed medications globally; the introduction of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), among other factors, decreased rates of prescription, but they remain frequently used worldwide.

Benzodiazepines are depressants that enhance the effect of the NT gamma-aminobutyric acid (GABA) at the GABAA receptor, resulting in sedative, hypnotic, anxiolytic, anticonvulsant, and muscle relaxant properties. High doses of many shorter-acting benzodiazepines may also cause anterograde amnesia and dissociation. These properties make benzodiazepines useful in treating anxiety, panic disorder, insomnia, agitation, seizures, muscle spasms and alcohol withdrawal. Benzodiazepines are categorized as short, intermediate, or long-acting. Short- and intermediate-acting benzodiazepines are preferred for the treatment of **insomnia**; longer-acting benzodiazepines are recommended for the treatment of **anxiety**.

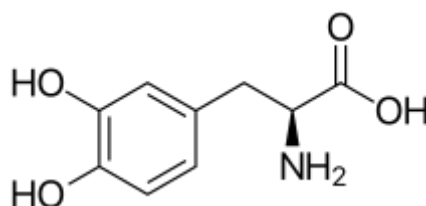
טיפול בעזרת מקונה פרוריאנס - *Mucuna pruriens*

is a tropical legume native to Africa and tropical Asia and widely naturalized and cultivated. The plant is notorious for the extreme itchiness it produces on contact, particularly with the young foliage and the seed pods. It also produces many medium-sized red swollen bumps

along with the itching. It has agricultural and horticultural value and is used in herbalism.



The seeds of the plant contain about 3.1–6.1% **L-DOPA**. *M. pruriens* var. *pruriens* has the highest content of L-DOPA. An average of 52.11% degradation of L-DOPA into damaging quinones and reactive oxygen species [ROS] was found in seeds of *M. pruriens* varieties.

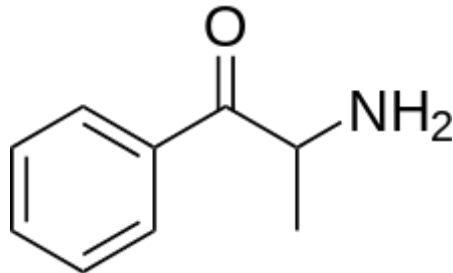


L-DOPA, also known as **levodopa** and L-3,4-dihydroxyphenylalanine [PEA], is made and used as part of the normal biology of some plants and animals, including humans. Humans make it via biosynthesis from the amino acid L-tyrosine. L-DOPA is the precursor to the NTs dopamine, norepinephrine (noradrenaline), and epinephrine (adrenaline), which are collectively known as catecholamines [CAs]. Furthermore, L-DOPA itself mediates neurotrophic factor release by the brain and CNS. L-DOPA can be manufactured and in its pure form is sold as a psychoactive drug. As a drug, it is used in the clinical treatment of Parkinson's disease and dopamine-responsive dystonia.

Cooked fresh shoots or beans can also be eaten. The plant contains relatively high levels of L-DOPA. Up to 88% of the L-DOPA can be extracted from *M. pruriens* by boiling and soaking for approximately 48 hours. The efficiency of the process can be slightly improved by using approximately 0.25–0.50% sodium bicarbonate.

מכיוון שבזמן התנזרות מקנביס, יורדות רמות הדופאמין, האדרנלין והנוראדרנלין במוח, תוספת חומר המוצא לשליחים העצביים הללו תועיל לצמצום תסמיני הגמילה מ-THC.

טיפול בעזרת קטינון מעלי צמח הגת – CATHINONE



Cathinone (also known as benzoylethanamine, or β -keto-amphetamine) is a **monoamine alkaloid** found in the shrub *Catha edulis* (khat) and is chemically like ephedrine, cathine, methcathinone and other amphetamines. It is probably the main contributor to the stimulant effect of *Catha edulis*, also known as khat. Cathinone differs from many other amphetamines in that it has a ketone functional group. Other phenethylamines [PEAs] that share this structure include the stimulants methcathinone, MDPV, mephedrone and the antidepressant bupropion.



Cathinone has been found to stimulate the release of dopamine [DA] and inhibit the reuptake of epinephrine, norepinephrine and serotonin in the CNS. These NTs are all considered monoamines and share the general structure of an aromatic ring and an amine group attached by a two-carbon separator. Because cathinone is a hydrophobic molecule, it can easily cross cell membranes and other barriers, including the blood–

brain barrier [BBB]. This property allows it to interact with the monoamine transporters in the synaptic cleft between neurons. Cathinone induces the release of DA from brain striatal preparations that are prelabelled either with DA or its precursors.

The metabolites of cathinone, cathine and norephedrine, also possess CNS stimulation, but create much weaker effects. The effects of cathinone on the body can be countered by a preceding administration of a DA receptor **antagonist**. The antagonist prevents synaptic DA released by cathinone from exerting its effect by binding to DA receptors.

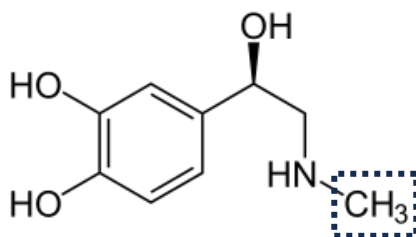
Cathinone can also affect cholinergic concentrations in the gut and airways by blocking prejunctional adrenergic receptors (α_2 adrenergic) and activating 5-HT₇ receptors, thereby inhibiting smooth muscle contraction. It can also induce dry mouth, blurred vision and increased blood pressure and heart rate.

לעיסת עלי גת צעירים על בטן מלאה, בשעות הצוהריים, תועיל להקלת תסמיני הגמילה מקנביס. מכיוון שהעלים מכילים ריכוז גבוה של טאנינים, רק הלעיסה מומלצת כדרך צריכה מכיוון שהכנת מיץ ושתייה שלו עלולה לפגוע בדפנות הקיבה.

הקטינון נספג בצורה מהירה בחלל הפה בשל הסביבה הבסיסית של הרוק וחלקו נהרס על-ידי מיצי העיכול והחומציות הגבוהה בקיבה.

7. המערכת האדרנרגית

אדרנלין (Adrenaline; קרוי גם אפינפרין [Epinephrine]) הוא הורמון הנוצר ומופרש על ידי ליבת בלוטת יותרת הכליה. האדרנלין הוא נגזרת של חומצות האמינו טירוזין ופנילאלנין, ומשתייך למשפחת הקטכולאמינים. הוא מכיל טבעת בנזן ארומטית ושלוש קבוצות הידרוקסיל (OH).



אפינפרין [ADRENALINE] משמש גם מוליך עצבי מעורר במערכת העצבים. כמוליך עצבי הוא נקלט באותם קולטנים אדרנרגים כמו נוראפינפרין, ממנו הוא נגזר. אדרנלין מופרש במצבי לחץ ומצוקה.

פעילות

הפרשת ההורמון גורמת למספר תופעות פיזיולוגיות הקשורות לתגובת "הילחם או ברח" - מנגנונים פיזיולוגיים להתמודדות עם איום או סכנה מיידית, בהם:

הגברת קצב פעימות הלב, אשר מובילה לדפיקות לב מהירות וחזקות.

עליית לחץ הדם - בזמן פעולת האדרנלין נדחף הדם בעיקר דרך השרירים והמוח, ולא דרך העור והקרביים.

עלייה ברמת הסוכר בדם - על ידי שחרור הגליקוגן שנאצר בכבד. הרחבת כלי דם המובילים דם אל שרירים מסוימים. התכווצות כלי הדם של העור והמעיים.

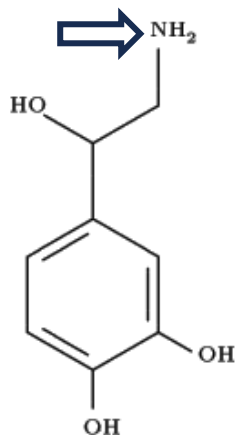
עצירת הפעילות של הקיבה והמעיים. התרחבות של מעברי האוויר בריאות.

הרחבת האישונים. הסתמרות שערות. הזעה מרובה. דחיית עייפות של שרירים. המרצת מערכת העצבים הסימפתטית.

השינויים הפיזיולוגיים המתרחשים בעקבות הפרשת האדרנלין, נגרמים גם על ידי מערכת העצבים הסימפתטית. עם זאת, בעוד שהעצבים הסימפתטיים גורמים לתוצאות אלה במהירות במשך זמן קצר, האדרנלין מעורר אותן ביתר איטיות ובמשך תקופות ארוכות יותר. באופן זה הליבה של יותרת הכליות, שממנה מופרש האדרנלין לדם, מהווה תוספת לפעילותם של העצבים הסימפתטיים.

נוראדרנלין (Noradrenaline - NA) או נוראפינפרין (**NE - Norepinephrine**)

הוא מוליך עצבי מעורר ממחלקת המונואמינים ומשתייך למשפחת הקטכולאמינים, הפועל גם כהורמון אשר מיוצר בעיקר בתאי עצב בגזע המוח ומופרש בכמה מקומות בגוף ובעיקר מתאי עצב במוח, מליבת יותרת הכליה, ומהעצבים הסימפתטיים של מערכת העצבים האוטונומית. קולטניו רגישים גם לנגזרת הכימית שלו - אדרנלין.



גורמים אשר משפיעים על הפרשתו והשפעתו של נוראדרנלין

נוראדרנלין מופרש בעיקר בעת מצבי דחק או מאמץ ולשם יצירת פעילויות חיוניות של הגוף, כגון חילוף חומרים שבין שומן לגליקוגן ולהפך, כדי להגביר את פעילות הלב לשם הזנה מוגברת של השרירים. בהתאם לכך, הפרשתו פוחתת במצבים של שינה, רוגע ודיכאון, ועולה בעת התעוררות תוך הגברת קצב הלב ולחץ הדם. השפעתו מגבירה את הערנות והעוררות, ומחזקת יצירה ושחזור של זיכרון, ואת הקשב והריכוז.

קוקאין, אופיאידים ואמפטמינים מגבירים את השפעתו של הנוראדרנלין על ידי האטת הספיגה החוזרת שלו. כתוצאה מכך תאי העצב הבתר-סינפטיים מופעלים למשך זמן ארוך יותר, דבר היוצר השפעות פסיכולוגיות. **ליתום** לעומת זאת מזרז את הספיגה החוזרת של נוראדרנלין, וכך גורם לירידה במצב הרוח ולדיכאון. כל סם שגורם לרמת הנוראדרנלין בסינפסות שבמוח לעלות או לרדת, יגרום במקביל לעלייה או ירידה (בהתאמה) של מצב הרוח של הצרכן. אולם בטווח הארוך, סם שגורם לרמת הנוראדרנלין לעלות יגרום לירידה במצב הרוח של הצרכן, משום שמערכת הוויסות במוח מאוד רגישה.

השפעות הנוראדרנלין

קליפת המוח הקדם-מצחית מתפקדת באופן מיטבי כאשר כמות הנוראדרנלין מיטביות. אופן ההשפעה של נוראדרנלין לתפקוד של קליפת המוח הקדם-מצחית אינו ליניארי אלא בעל צורה של U הפוכה, כך שעודף או חוסר של נוראדרנלין יכולים להוביל לפגיעה משמעותית בתפקוד שלה. נוראדרנלין מחזק את הקישוריות ברשתות העצביות של קליפת המוח הקדם-מצחית ושומר על דפוסים עקביים של הדחפים העצביים במהלך פעולות המערבות את זיכרון העבודה, באמצעות גירוי של קולטני $\alpha 2A$ -adrenoceptors בממברנה הבתר-סינפטית של תאי עצב קדם-מצחיים.

בהתאם לכך, נוראדרנלין מעורב בתהליכי ויסות ושליטה של עיבוד מידע מלמעלה-למטה, המאפשרים מתן עדיפות למידע רלוונטי על פני מידע לא רלוונטי.

רמות נמוכות של נוראדרנלין המאפיינות מצבי רוגע מקושרות ליצירתיות, בעוד שרמות גבוהות של נוראדרנלין המאפיינות מצבי מתח, מקושרות לירידה ביצירתיות. זהו אחד הביטויים ליחסי גומלין בין רגש וקוגניציה.

קולטנים אדרנרגים

קולטנים אדרנרגיים (Adrenergic receptor), או אדרנורצפטורים, הם קבוצה של קולטנים המצומדים לחלבון G, המשמשים להיקשרות של קטכולאמינים, בייחוד נוראדרנלין ואדרנלין. על אף העובדה כי גם דופמין הוא קטכולאמין, הקולטנים שעליהם הוא פועל שייכים לקבוצה אחרת ולא לקבוצת הקולטנים האדרנרגיים.

תאים רבים מכילים את הקולטנים הללו, והקישור של אגוניסט לקולטנים אלו יביא לתגובה סימפתטית של מערכת העצבים. כך למשל, קצב הלב יעלה, האישינים יתרחבו ותבצע חלוקה מחדש של זרימת הדם לשרירי השלד לעומת איברים החיוניים פחות בתגובה זו.

ישנן שתי קבוצות עיקריות של קולטנים אדרנרגיים: אלפא (α) ובטא (β). כל קבוצה כזו מכילה תתי קבוצות נוספות.

אדרנלין פועל הן על קולטנים מסוג אלפא (α) והן מסוג בטא (β), ובכך הוא מביא הן להתכווצות של כלי הדם (וזוקונסטריקציה) והן להרחבתם (וזודילטציה) בהתאמה. לאור פעולתם ההפוכה של שני תת-סוגי הקולטנים הללו. כאשר קיימות רמות גבוהות של אדרנלין בפלזמה, יש השפעה רבה יותר לקולטנים מקבוצה α , ועל כן התוצאה היא התכווצות של כלי הדם. רמות נמוכות יותר בדם של אדרנלין, יביאו להשפעה גבוהה יותר של קולטנים מקבוצה β , כלומר להתרחבות של כלי הדם.

סוגי קולטנים אדרנרגיים

קולטנים אדרנרגיים אלפא

הקולטנים מקבוצה α כוללים קולטנים מסוג α_1 ומסוג α_2 . הקולטן α_1 פועל באופן שבו כתוצאה ממתווכים שניוניים בתא – מסלול אינוזיטול טריפוספט (IP_3) ודיאציל גליצרול (DAG) – יש עלייה ברמות הסיידן התוך-תאי המובילה להתכווצות של תאי שריר חלק, ועקב כך להתכווצות של כלי הדם, לאור העובדה כי כלי הדם עטופים בשכבת תאי שריר חלק. הקולטן α_2 , לעומת זאת, פועל בדרך של הפחתת פעילות cAMP בתא, המביא גם הוא להתכווצות תאי שריר חלק. התרופה פנילאפרין היא אגוניסט סלקטיבי של קולטנים מקבוצה זו.

α_1

קולטנים מקבוצה זו הם חלק ממשפחת הקולטנים המצומדים לחלבוני G. כאשר קולטנים אלו מופעלים יש שפעול של פוספוליפאז C, אשר מבקע פוספטידיל אינוזיטול 4,5 ביפוספט (PIP_2), שבתורו מעלה רמות אינוזיטול טריפוספט ודיאצילגליצרול. אלו **נקשרים לתעלות סידן** באזור הסרקופלזמה בתא השריר וגורמים בכך לעלייה ברמות הסיידן התוך-תאי, שמביאות לשינוי המבוקש – כיווץ השריר החלק.

קולטנים אלו פועלים בעיקר על כיווץ השריר החלק, ובאמצעותם כיווץ של כלי דם שונים בעור, במערכת העיכול, בכליה ובמוח, ברחם, בצינור הזרע, בזקיקי השערות, בסוגר שלפוחית השתן, בסמפונונים שבריאות ובגוף הריסני בעין. משום כך, גברים הסובלים מהגדלה שפירה של הערמונית מקבלים טיפול תרופתי הכולל מתן אנטגוניסטים לקולטנים אלו, על מנת להקל על מתן השתן

ומניעת כיווץ השריר החלק, ומשום כך אגוניסטים של קולטנים אלו מביאים להרחבת האישון.

פעולות נוספות של קולטנים אלו כוללות גליקוגנוליזה, גלוקונאוגנזה, הפרשת זיעה וספיגה מחדש של נתרן באבובית הכליה.

ישנם למעשה שני סוגים של קולטני אלפא אחד: קולטני $\alpha 1A$ הממוקמים בעיקר בדרכי השתן, וקולטני $\alpha 1B$ הנפוצים בעיקר בכלי הדם.

אגוניסטים לקולטנים מקבוצה זו כוללים את הבאים: נוראדרנלין, אדרנלין, פנילאפרין, מתוקסאמין ואיזופרנלין. **אנטגוניסטים** לקבוצה זו כוללים הן תרופות מקבוצת חוסמי אלפא, כגון פרזוצין, פנוקסיבנזאמין, טמסולוסין, טרזוצין ופנטולאמין, והן תרופות מקבוצת הטריציקליים (נוגדי דיכאון) כגון אמיטריפטילין, קלומיפרמין ודוקספין.

$\alpha 2$

קולטנים מקבוצה זו פועלים באופן כללי על ידי הרפיה של שריר הלב, פעולה מעורבת על כלי דם ושריר חלק ועיכוב הפרשת מוליכים עצביים במשוב שלילי. קולטנים אלו קיימים גם במרכז שמוסת לחץ דם במח (המרכז הואזו-מוטורי שבגזע המוח). להלן חלק מתפקידם:

מניעת שחרור אינסולין על ידי הלב. עידוד הפרשת גלוקגון מהלב. כיווץ סוגרים של מערכת העיכול. מנגנון של משוב שלילי בסינפסות עצביות אשר מפחית שחרור של נוראדרנלין במערכת העצבים המרכזית. עליה בהתלכדות טסיות (אגרגציה). עיכוב המערכת הסימפתטית.

אגוניסטים לקולטנים מקבוצה זו כוללים: אדרנלין, נוראדרנלין, איזופרנלין וכן התרופות: קלונידין, קסילזין, רומפידין, דקסטומידין, מדטומידין, גואנאפצין ועוד. **אנטגוניסטים** לקולטנים מקבוצה זו כוללים: פנטולאמין, **יוהמבין**, אידוזקסאן ואטיפמזול.

קולטנים אדרנרגיים **בטא**

הקולטנים מקבוצה β כוללים את תת-הסוגים $\beta 1$, $\beta 2$ ו- $\beta 3$, וזאת לפי היכולת שלהם להגיב עם ראגנטים שונים. שלושת סוגי הקולטנים הללו פועלים במסלול של אדנילאט ציקלאז, אגוניסט הנקשר לקולטנים אלו ומביא לעלייה בריכוז התוך-תאי של המתווך השניוני הקרוי cAMP. בכך אחראים קולטנים אלו להתכווצות שריר הלב, הרפיה של שריר חלק, וגליקוגנוליזה. התרופה איזופרנלין היא אגוניסט סלקטיבי של קולטנים מקבוצה זו.

$\beta 1$

קולטנים מקבוצה זו אחראים באופן עיקרי על הגברת כיווץ שריר הלב. פעולותיהם הן:

עלייה בתפוקת הלב, על ידי העלאת קצב הלב (אפקט כרונוטרופי חיובי),
העלאת קצב ההולכה החשמלי, ועלייה בכיווץ שריר הלב.
העלאת הפרשת רנין מתאים שליד הפקעיות (ג'וקסטא-גלומרולריים) בכליה.
העלאת הפרשת ההורמון גרלין בקיבה.

אגוניסטים לקבוצה זו כוללים איזופרנלין, אדרנלין ונוראדרנלין והתרופה
דובוטמין. שימוש באגוניסטים לקבוצה זו יינתנו במקרים של דום לב והלם
אנפילקטי. **אנטגוניסטים** לקבוצה זו כוללים חוסמי בטא מסוג מטופרולול,
אטנולול ואסמולול.

β2

קולטנים אלו אחראים בעיקר על הרפיה של שריר חלק. פעולות הקולטנים הללו
גורמים: הרפיית שריר חלק בסמפונות שבריאיות ובמערכת העיכול. הרפיה של
סמפונות. לכן, באסתמה התרופות המקובלות בעת התקף כוללות אגוניסטים
לקולטן זה, כגון ונטולין.

ליפוליזה (פירוק שומנים) בתאי שומן. פעולות אנאבוליות בתאי השריר. הרפיה
של שריר הרחם. הרפיה של שריר שלפוחית השתן (דטרוסור). הרחבת עורקים
המזינים את שרירי השלד. גליקוגנוליזה וגלוקונאוגנזה. גירוי להפרשת אינסולין.

עיבוי הפרשות של בלוטות רוק. מניעת שחרור היסטמין מתאי פיטום [MAST
CELLS]. עלייה בהפרשת רנין [RENNIN] מהכליות.

אגוניסטים לקבוצה זו של קולטנים כוללים: איזופרנלין, אדרנלין ונוראדרנלין,
סלבוטמול, ביטולטרול, פורמוטרול ולבלבוטרול.

אנטגוניסטים לקבוצה זו של קולטנים כוללים **פרופרנולול** ובוטוקסמין.

Cannabinoid modulation of noradrenergic circuits: implications for psychiatric disorders

Ana Franky Carvalho and Elisabeth J. Van Bockstaele.

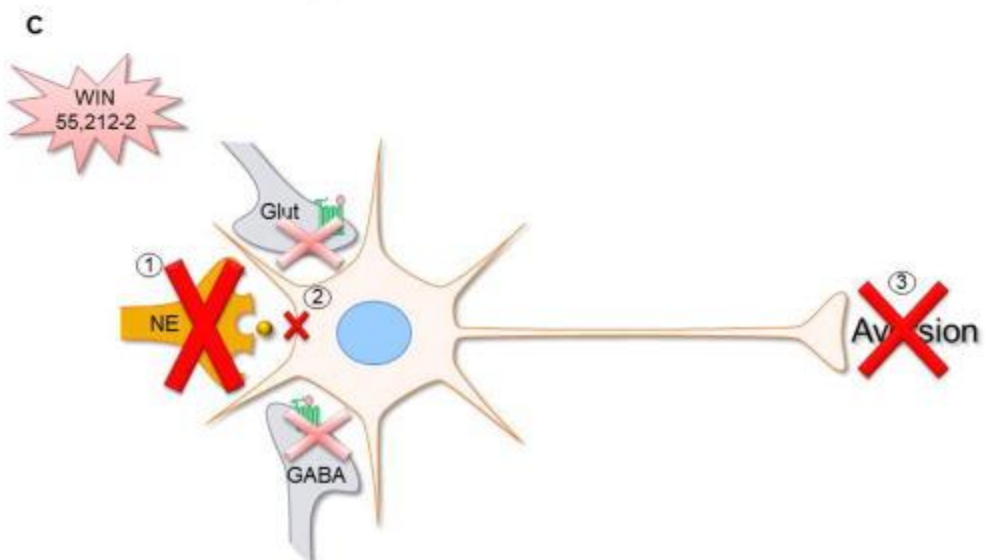
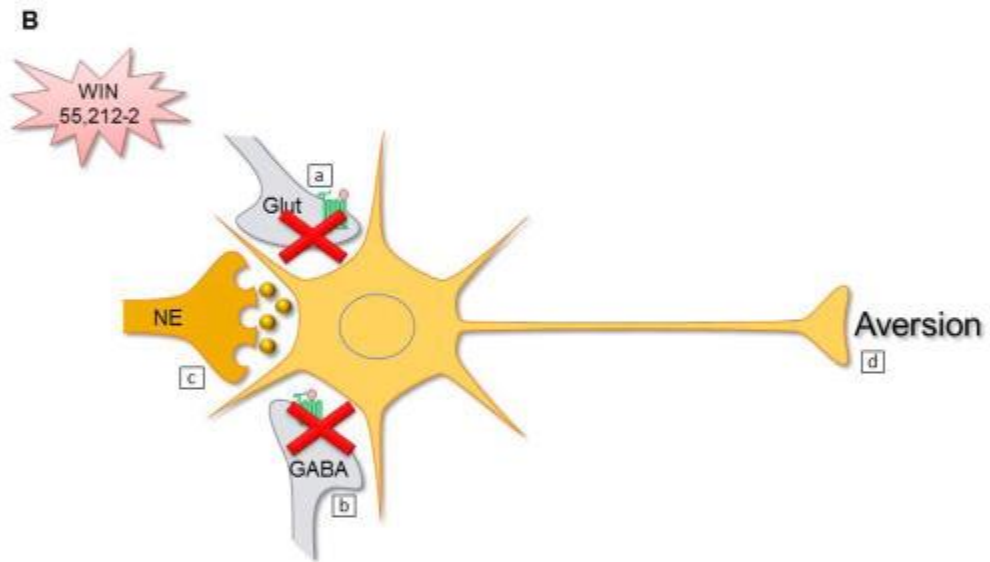
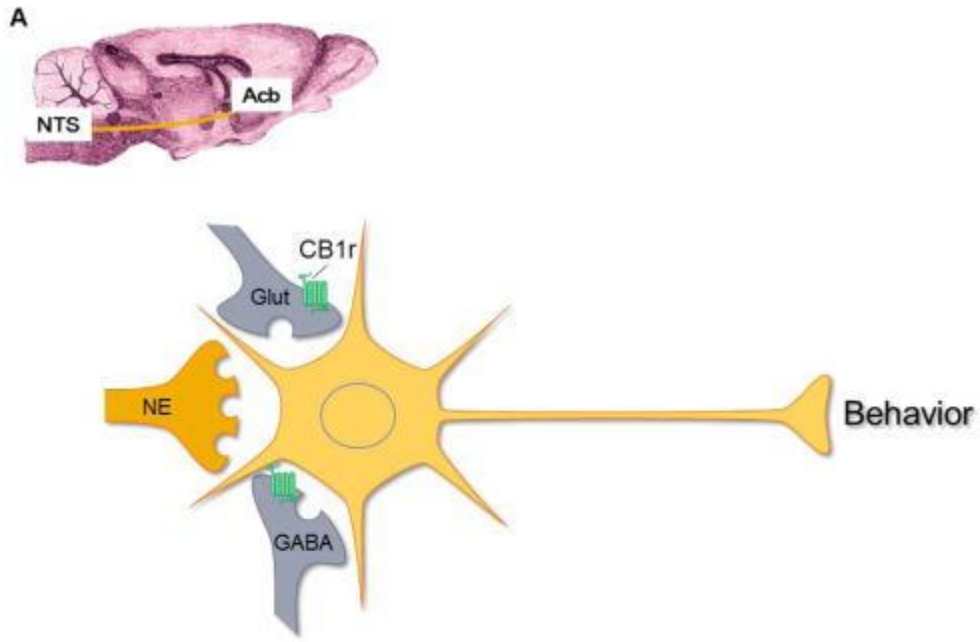
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. **2012** Jul 2; 38(1): 59–67.

The interaction between the endocannabinoid system [ECS] and catecholaminergic circuits has gained increasing attention as it is recognized that the development of synthetic cannabinoid receptor agonists/antagonists or compounds targeting endocannabinoid synthesis/metabolism may hold some therapeutic potential for the treatment of psychiatric disorders. The noradrenergic [NA] system plays a critical role in the modulation of emotional state, primarily related to

anxiety, arousal, and stress. Recent evidence suggests that the ECS mediates stress responses and emotional homeostasis, in part, by targeting NA circuits. This review summarizes our current knowledge regarding the anatomical substrates underlying regulation of noradrenergic circuitry by the ECS. It then presents biochemical evidence showing an important effect of cannabinoid modulation on adrenergic receptor signaling. Finally, new evidence from behavioral pharmacology studies is provided demonstrating that norepinephrine [NE] is a critical determinant of cannabinoid-induced **aversion**, adding another dimension to how central NA circuitry is regulated by the endocannabinoid system.

Growing evidence suggests an interaction between the cannabinoid and noradrenergic systems that has significant functional and behavioral implications. The functional consequences of cannabinoid-based ligands on NA transmission impact conditioned place aversion and **anxiety**.

Cannabinoid-based ligands can modulate noradrenergic transmission in both NA nuclei and target regions. Modulation of NA pathways is circuit specific and may depend on the basal status of brain NE levels. Growing evidence suggests an interaction between the cannabinoid and noradrenergic systems that has significant functional and **behavioral** implications. Importantly, cannabinoids can modulate noradrenergic transmission in both noradrenergic nuclei and target regions. This modulation seems to be circuit specific and may depend on the basal status of cannabinoid and NE levels. The NA system plays a role in certain psychiatric disorders. It is tempting to speculate that, under certain conditions, drugs targeting the endocannabinoid system [ECS] may provide an effective tool to modulate and reverse impairments in NA transmission. Prevention of side effects induced by cannabinoid-based agents may involve a combination of cannabinoid-based agents and modulators of the NA system.



Schematic diagram summarizing proposed involvement of NE in neural circuitry underlying cannabinoid-induced aversion.

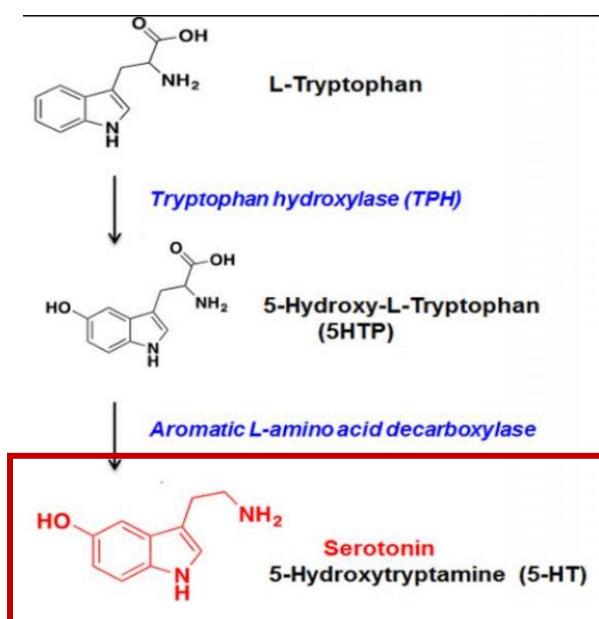
A. Schematic diagram depicting glutamatergic (Glut), GABAergic (GABA) and noradrenergic (NE) innervation of Acb neurons. These neuromodulators are well known to regulate Acb activity and consequently behavior. CB1r (depicted in green) is primarily associated with GABA and Glut axon terminals in this region, and few NE terminals express CB1r.

B. In the presence of a cannabinoid receptor agonist (e.g. WIN 55,212-2), glutamate release is reduced together with a reduction in GABA. WIN 55,212-2 causes a concomitant increase in NE that, in combination with a decrease in glutamate and GABA, induces activation of Acb neurons triggering aversion.

C. Blocking NE transmission either by depleting NE input (1) or by blocking β 1-adrenergic receptors (2), prevents the expression of WIN 55,212-2-induced aversion (3).

8. המערכת הסרוטונינרגית

סרוטונין הוא נירורטרנסמיטר חד-אמיני, שמיوحסת לו השפעה של גרימת מצב-רוח טוב ושמחה. אך התפקיד הביולוגי הממשי של סרוטונין מורכב בהיותו מעורב במודולציה של קוגניציה, למידה, זיכרון, גמול ותהליכים פיזיולוגיים אחדים. מבחינה ביוכימית, מולקולת indoleamine שמקורה בחומצת האמינו טריפטופן, עוברת הידרוקסילציה בעמדה 5 ליצירת תוצר הביניים 5-hydroxytryptophan, ואחרי שלב נוסף של דה-קרבוקסילציה מתקבל סרוטונין.



סרוטונין נוצר מ-L-tryptophan במסלול מטבולי קצר המכיל שלב ההידרוקסילציה ולאחריו שלב של דה-קרבוקסילציה. התרכובת pyridoxal phosphate משמשת קו-פקטור בראקציה זו. שלב ההידרוקסילציה הוא השלב הקובע את מהירות המסלול (rate limiting). האנזים tryptophan hydroxylase (או TPH), מופיע בשתי צורות: TPH1 במופיע במספר רקמות, ו-TPH2 שהוא האיזופורם הספציפי בנוירונים.

הפיזיולוגיה של סרוטונין

סרוטונין נמצא בעיקר במערכת העצבים של מערכת העיכול, אך הוא מיוצר גם ב-CNS, בעיקר בגרעיני Raphe הממוקמים בגזע המוח. בנוסף, סרוטונין נאגר גם בטסיות-דם ומופרש מהן במצבי היצרות כלי-דם, כאשר הוא משמש אגוניסט של טסיות אחרות.

בערך 90% מכלל הסרוטונין בגוף האדם ממוקמים בתאי ה-enterochromaffin במערכת העיכול, שם הוא מפקח על תנועות המעי. סרוטונין מופרש לתוך נהור המעי (lumen) וגם לתוך דופן המעי, מה שמביא לקליטה מוגברת שלו על ידי הטסיות במחזור הדם, דבר שגורם גם לגירוי של נוירונים במעי ולהגברת התנועתיות של המעיים. יתר הסרוטונין מסונתז בנוירונים הסרוטונירגיים ב-CNS, שם הוא ממלא תפקידים אחדים כגון וויסות מצבי-רוח, תיאבון, ושינה, וכן תפקידים קוגניטיביים, כולל זיכרון ולמידה. מספר תכשירים אנטי-דיכאוניים כמו אלה ממשפחת SSRIs ו-SNRIs כמו גם אחרים, מפריעים בפעולת הספיגה מחדש של סרוטונין לאחר שהוא מעביר את האיתות, ובכך הם מגבירים את רמת הסרוטונין בסינפסות.

סרוטונין המופרש מתאי ה-enterochromaffin מוצא את דרכו לדם, שם הוא נקלט על ידי הטסיות האוגרות אותו. כאשר טסיות נקשרות לקריש דם, הן משחררות את הסרוטונין והוא יכול לשמש כמכווץ או כמרחיב כלי-דם, תוך פיקוח על ה-hemostasis. בריכוזים גבוהים פועל סרוטונין כמכווץ כלי-דם, על ידי השפעתו הישירה על שרירים חלקים של האנדותרל, או על ידי פוטנציאציה של מכווצי כלי-דם אחרים כגון נוראפינפרין או אנגיוטנסין II. פעילות מכווצת כלי-דם זו, באה לביטוי בעיקר במצבים המשפיעים על האנדותרל, כמו תהליכי טרשת או יתר לחץ-דם. לעומת זאת, במצבים פיזיולוגיים, משפיע סרוטונין על שחרור הגז ניטריק אוקסיד NO והרחבת כלי-דם. כמו כן, סרוטונין מעכב את השחרור של נוראפינפרין מתאי עצב אדרנרגיים. כיוון שיש לסרוטונין מספר קולטנים, הוא גם עשוי לשמש גורם גדילה למספר סוגי תאים.

מחקר משנת 2006 באוניברסיטת וושינגטון, הציע קיום של טרנספורטר חדש של monoamine, הידוע כ-plasma membrane monoamine transporter (להלן PMAT), שיכול להיות אחראי לאחוז גבוה של הפינוי של סרוטונין. לעומת הזיקה הגבוהה של הטרנספורטר של סרוטונין (serotonin transporter SERT),

ל-PMAT יש זיקה נמוכה לסרוטונין (Km של 114 מיקרומול/ליטר), שהיא בערך פי-230 נמוכה יותר מאשר SERT. עם זאת ל-PMAT, למרות הזיקה הסרוטונורגית שהיא יחסית נמוכה, יש יכולת קיבול (capacity) שהיא משמעותית גבוהה יותר מאשר זו של SERT, מה שמאזן את כושר הטרנספורט של סרוטונין על ידי PMAT ו-SERT. מחקר זה גם הציע שמספר תכשירי SSRI כגון fluoxetine ו-sertaline, מעכבים PMAT בערכי IC50 נמוכים, העולים על הריכוזים התרפויטיים של תכשירים אלה ב-4 סדרי-גודל. לכן, תרפיה יחידנית עם SSRI אינה יעילה לצורך עיכוב הפעילות של PMAT. יצוין ש-PMAT מבצע טרנספורט של דופאמין כמו גם של norepinephrine אפילו בערכי Km הגבוהים יותר מאלה של סרוטונין (15,000-330 מיקרומול/ליטר).

סרוטונין כנוגד דיכאון

תרופות המשנות את רמת הסרוטונין משמשות לטיפול במצבי דיכאון, דאגנות ופוביה חברתית. מעכבי מונואמין אוקסידז MAO מונעים את הפירוק של נורטרנסמיטרים מונואמינים (כולל סרוטונין) ובכך מגבירים את רמתם במוח. עם זאת, טיפול בעזרת מעכבי MAO כרוך בתופעות לוואי רבות ובעיקר יתר לחץ-דם. מספר תרופות המעכבות קליטה חוזרת של סרוטונין גורמות לשהייה ממושכת יותר שלו במרווח הסינפסה. נוגדי דיכאון תלת-ציקליים (TCAs) מעכבים את הקליטה החוזרת של סרוטונין וגם של norepinephrin. תכשירי SSRIs חדשים יותר הם בעלי תופעות לוואי מעטות יותר וכן בעלי אינטראקציה מעטה יותר עם תרופות אחרות. מספר תכשירים מסוג SSRI נמצאו כמפחיתים את רמת הסרוטונין מתחת לרמת הבסיס לאחר צריכה כרונית שלהם, למרות שבתחילת הצריכה של תכשירים אלה הם דווקא מעלים את רמת הסרוטונין. הגן 5-HTTLPR מקודד למספר טרנספורטרים של סרוטונין במוח, בהם יותר טרנספורטרים הגורמים למשך שהייה קצר יותר ופעילות מופחתת של איתות סרוטונינרגי. פולימורפיזם ב-5-HTTLPR הגורם ליותר טרנספורטרים של סרוטונין להיווצר, גורם לאדם להיות יותר גמיש כנגד דיכאון ודאגנות.

חסר סרוטונין

רמה נמוכה של סרוטונין תורמת להופעת בעיות של מצבי-רוח. סרוטונין הוא מפתח לתחושות שמחה, בהיותו מגן מפני דיכאון ודאגנות. רוב התאוריות העכשוויות מתמקדות באמינים ביוגניים, הכוללים סרוטונין, norepinephrin, ובמידה פחותה יותר דופאמין, אצטילכולין ו-epinephrin. יש מגוון סיבות לערכי סרוטונין נמוכים: תקופות עקה ממושכות, גורמים גנטיים, מטבוליזם לקוי, ובעיות עיכול עלולות להפריע לספיגה תקינה של טריפטופן מהמזון. דיאטה דלה בחלבונים, ויטמינים ומינרלים, חומרים טוקסיים כגון מתכות כבדות, חומר הדברה, ותרופות שונות שעלולים לפגוע בתאי עצב המייצרים סרוטונין. חומרים דוגמת קפאין, אלכוהול, ניקוטין ו-NutraSweet (ממתיק מלאכותי) נוגדי דיכאון אחרים ותכשירים להפחתת כולסטרול עלולים להפחית רמת סרוטונין. שינויים

הורמונליים מסוימים מפחיתים רמת סרוטונין. אי-חשיפה לאור שמש אף היא עלולה להפחית רמת סרוטונין.

Serotonin Receptors

5-hydroxytryptamine receptors are a group of G protein-coupled receptor [GPCR] and ligand-gated ion channels found in the central and peripheral nervous systems. They mediate both excitatory and inhibitory neurotransmission. The serotonin receptors are activated by the NT serotonin, which acts as their natural ligand.

The serotonin receptors modulate the release of many NTs, including glutamate, GABA, dopamine, epinephrine / norepinephrine, and acetylcholine, as well as many hormones, including oxytocin, prolactin, vasopressin, cortisol, corticotropin, and substance P. Serotonin receptors influence various biological and neurological processes such as aggression, anxiety, appetite, cognition, learning, memory, mood, nausea, sleep, and thermoregulation. They are the target of a variety of pharmaceutical and recreational drugs, including many antidepressants, antipsychotics, anorectics, antiemetics, gastroprokinetic agents, antimigraine agents, hallucinogens, and entactogens. Serotonin receptors are found in almost all animals and are even known to regulate longevity and behavioral aging in the primitive nematode, *Caenorhabditis elegans*.

Classification: 5-HT receptors can be divided into **7 families** of GPCRs which activate an intracellular second messenger cascade to produce an excitatory or inhibitory response. The exception to this is the 5-HT₃ receptor which is a ligand-gated ion channel.

Families

Family	Type	Mechanism	Potential
5-HT ₁	G _i /G _o -protein coupled.	Decreasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Inhibitory
5-HT ₂	G _q /G ₁₁ -protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>IP₃</u> and <u>DAG</u> .	Excitatory
5-HT ₃	Ligand-gated Na ⁺ and K ⁺ cation channel.	<u>Depolarizing plasma membrane</u> .	Excitatory
5-HT ₄	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Excitatory
5-HT ₅	G _i /G _o -protein coupled. ^[8]	Decreasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Inhibitory
5-HT ₆	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Excitatory
5-HT ₇	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Excitatory

Subtypes: The 7 general serotonin receptor classes include a total of **14** known serotonin receptors. The specific types have been characterized as follows:

5-HT**1a**, **1b**, 1d, 1e, 1f, 1p.

5-HT**2a**, 2b, 2c.

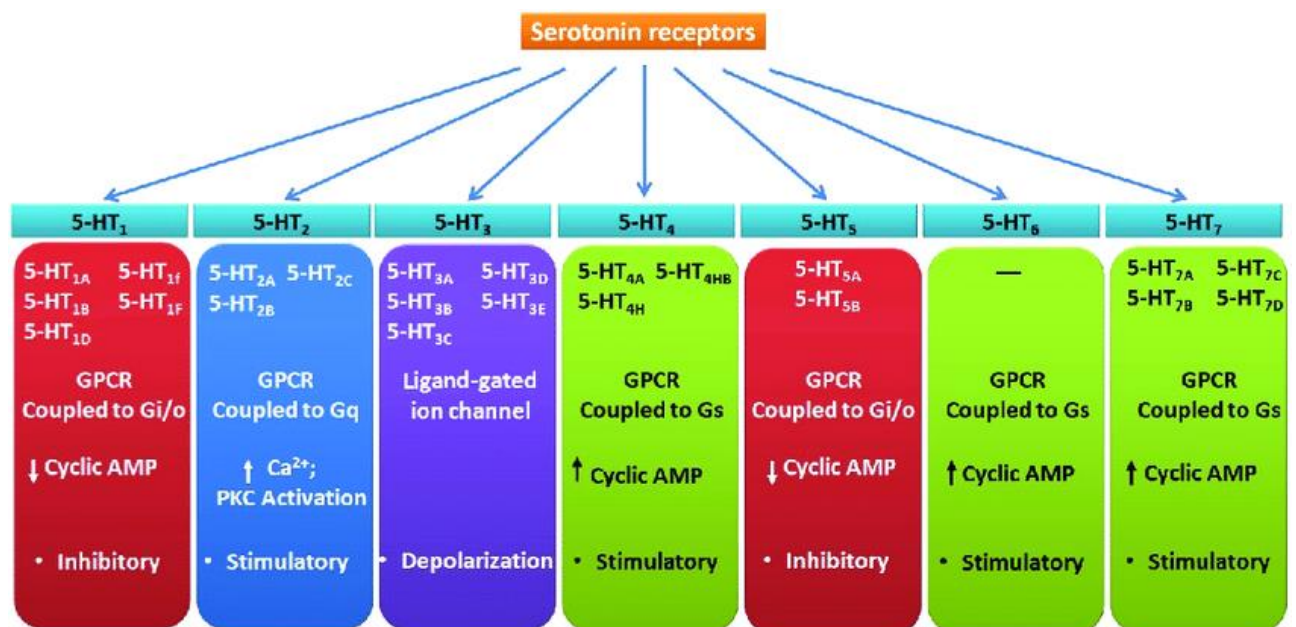
5-HT**3**.

5-HT**4**.

5-HT**5a**, 5b.

5-HT**6**.

5-HT**7**.







קולטני סרוטונין **מעוררים** (מסומנים בירוק) הם מטיפוס 4 ו-6 ו-7. הם GPCR אשר מצומדים לתת היחידה Gs וקשירת סרוטונין לקולטנים הללו מעלה את רמות ה-cAMP בתוך הנוירונים.

קולטני סרוטונין **מרגיעים** (מסומנים באדום) הם מטיפוס 1 ו-5 אשר מצומדים לתת היחידה Gi/o וקשירת סרוטונין לקולטנים הללו מורידה את רמות ה-cAMP בתוך הנוירונים.

קולטן סרוטונין מטיפוס 2 (מסומן בכחול) גם הוא מעורר ומצומד לתת היחידה Gq שגורמת לעלייה ברמות הסיידן התוך-תאי ושפעול PKA.

קולטן סרוטונין מטיפוס 3 (מסומן בסגול) הוא תעלת יונים וגורם לדהפולריזציה של הנוירון.

Information on serotonin receptors (human isoforms if nothing else is stated)										
Receptor	First cloned – PDB entries	Gene(s)	Distribution						Function	Agonists
			Blood vessels	CNS	GI Tract	Platelets	PNS	Smooth Muscle		
5-HT _{1A}	1987 – <ul style="list-style-type: none"> 7e2x 7e2y 7e2z 	<ul style="list-style-type: none"> HTR1A (https://www.genenames.org/lookup/search/#/genes?query=HTR1A) 	Yes	Yes	No	No	No	No	<ul style="list-style-type: none"> Addiction^{[15][16][17]} Aggression^[18] Anxiety^[19] Appetite^[20] Autoreceptor Blood Pressure^{[21][22]} Cardiovascular Function^[23] Emesis^[24] Heart Rate^{[21][22]} Impulsivity^[25] Memory^{[26][27]} Mood^[28] Nausea^[24] Nociception^[29] Penile Erection^[30] Pupil Dilation^[31] Respiration^[32] Sexual Behavior^[33] Sleep^[34] Sociability^[35] Thermoregulation^[36] Vasoconstriction^[37] 	<p>Selective (for 5-HT_{1A} over other 5-HT receptors)</p> <ul style="list-style-type: none"> Vilazodone (Viibryd) F-15,599 (research compound, highly potent and selective for 5-HT_{1A}) Flesinoxan (potent, EC₅₀ = 24 nM) Gepirone (partial agonist, K_i = 70 nM) Haloperidol Ipsapirone (partial agonist, K_i = 12.1 nM) Quetiapine Trazodone (SARI, selective in the sense that on all other 5-HT receptors it acts as either an antagonist or has no action. K_i = 78 nM) Yohimbine (unselective partial agonist) Tandospirone (potent and selective partial agonist) <p>Nonselective</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-CT (potent – K_i = 250 ± 50 pM) 8-OH-DPAT (potent) Aripiprazole (atypical antipsychotic) Asenapine (atypical antipsychotic) Buspirone^[38] (partial agonist) Vortioxetine (high-efficacy partial agonist)^[39] Ziprasidone (partial agonist, K_i = 3.4 nM) Methylphenidate (weak agonist)
5-HT _{1B}	1992 – <ul style="list-style-type: none"> 6g79 	<ul style="list-style-type: none"> HTR1B (https://www.genenames.org/lookup/search/#/genes?query=HTR1B) 	Yes	Yes	No	No	No	No	<ul style="list-style-type: none"> Addiction^[42] Aggression^[18] Anxiety^{[43][44][45]} Autoreceptor Learning^[46] Locomotion^[47] Memory^[46] Mood^[45] Penile Erection^[30] Sexual Behavior^[33] Vasoconstriction 	<ul style="list-style-type: none"> 5-CT CGS-12066A CP-93,129 CP-94,253 Dihydroergotamine Eltoprazine Ergotamine Methysergide RU 24969 TFMPP Triptans^[38] (antimigraine^[38]) <ul style="list-style-type: none"> Zolmitriptan Eletriptan Sumatriptan Vortioxetine (partial agonist, K_i = 33 nM)^[39]
5-HT _{1D}	1991 – <ul style="list-style-type: none"> 7e32 	<ul style="list-style-type: none"> HTR1D (https://www.genenames.org/lookup/search/#/genes?query=HTR1D) 	Yes	Yes	No	No	No	No	<ul style="list-style-type: none"> Anxiety^{[48][49]} Autoreceptor Locomotion^[47] Vasoconstriction 	<ul style="list-style-type: none"> 5-CT CP-135,807 Dihydroergotamine Ergotamine Methysergide Triptans^[38] (antimigraine^[38]) <ul style="list-style-type: none"> Almotriptan Eletriptan Frovatriptan Naratriptan Rizatriptan

												<ul style="list-style-type: none"> Sumatriptan Zolmitriptan Yohimbine
5-HT _{1E}	1992 – 7e33 	<ul style="list-style-type: none"> HTR1E (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1000000000) 	Yes	Yes	No	No	No	No			<ul style="list-style-type: none"> BRL-54443 	
5-HT _{1F}	1993 – 7exd 	<ul style="list-style-type: none"> HTR1F (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1000000000) 	No	Yes	No	No	No	No		<ul style="list-style-type: none"> Migraine 	<ul style="list-style-type: none"> BRL-54443 Lasmiditan LY-334,370 Naratriptan Eletriptan 	
5-HT _{1P}	Not cloned		No	No	Yes	No	No	No		<ul style="list-style-type: none"> Peristalsis^{[1][50]} 	<ul style="list-style-type: none"> 5-OHIP^{[11][51]} 2-Methyl-5-HT^[52] 5-BOHIP^[53] 	
5-HT _{2A}	1988	<ul style="list-style-type: none"> HTR2A (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1000000000) 	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		<ul style="list-style-type: none"> Addiction (potentially modulating)^[54] Anxiety^[55] Appetite Cognition Imagination Learning Memory Mood Perception Sexual Behavior^[56] Sleep^[57] Thermoregulation^[58] Vasoconstriction^[59] 	<ul style="list-style-type: none"> 25I-NBOMe (Full agonist) 5-MeO-DMT BZP Bufotenin DMT DOM Ergonovine Lisuride LSD Mescaline PNU-22394 (partial agonist)^{[60][61][62]} Psilocin Psilocybin TFMPP (partial agonist or antagonist) 	
5-HT _{2B}	1992	<ul style="list-style-type: none"> HTR2B (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1000000000) 	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		<ul style="list-style-type: none"> Anxiety^{[63][64][65]} Appetite^[66] Cardiovascular Function GI Motility^[67] Sleep^[67] Vasoconstriction 	<ul style="list-style-type: none"> 6-APB (full agonist) BW-723C86 Fenfluramine MDMA Norfenfluramine PNU-22394 (partial agonist)^{[60][61][62]} Ro60-0175 Methylphenidate (weak agonist) 	

5-HT _{2C}	1988	<ul style="list-style-type: none"> HTR2C (https://www.genenames.org/tools/search/#/genes?query=HTR2C) 	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	<ul style="list-style-type: none"> Addiction, (potentially modulating)^[64] Anxiety^{[68][69][70]} Appetite GI Motility^[71] Heteroreceptor for norepinephrine and dopamine Locomotion Mood^{[69][70]} Penile Erection^{[72][73]} Sexual Behavior^[56] Sleep^[74] Thermoregulation^[68] Vasoconstriction 	<ul style="list-style-type: none"> 2C-B (partial agonist)^[75] A-372,159 AL-38022A Aripiprazole Ergonovine Lorcaserin PNU-22394 (full agonist)^{[60][61][62]} Ro60-0175 TFMPP Trazodone^[38] (hypnotic^[39]) YM-348
5-HT ₃	1993	<ul style="list-style-type: none"> HTR3A (https://www.genenames.org/tools/search/#/genes?query=HTR3A) HTR3B (https://www.genenames.org/tools/search/#/genes?query=HTR3B) HTR3C (https://www.genenames.org/tools/search/#/genes?query=HTR3C) HTR3D (https://www.genenames.org/tools/search/#/genes?query=HTR3D) HTR3E (https://www.genenames.org/tools/search/#/genes?query=HTR3E) 	No	Yes	Yes	No	Yes	No	<ul style="list-style-type: none"> Addiction Anxiety Emesis GI Motility^[77] Learning^[78] Memory^[78] Nausea 	<ul style="list-style-type: none"> 2-Methyl-5-HT BZP Quipazine RS-56812
5-HT ₄	1995	<ul style="list-style-type: none"> HTR4 (https://www.genenames.org/tools/search/#/genes?query=HTR4) 	No	Yes	Yes	No	Yes	No	<ul style="list-style-type: none"> Anxiety^{[79][80]} Appetite^{[81][82]} GI Motility Learning^{[83][84]} Memory^{[83][84][85]} Mood^{[66][87]} Respiration^[88] 	<ul style="list-style-type: none"> 5-MT BIMU-8 Cinitapride Cisapride^[38] (gastroprokinetic) Dazopride Metoclopramide Mosapride

											<ul style="list-style-type: none"> Prucalopride RS-67333 Renzapride Tegaserod Zacopride
5-HT _{5A}	1994	<ul style="list-style-type: none"> 7UM4 (https://www.rcsb.org/structure/7UM4) 7UM5 (https://www.rcsb.org/structure/7UM5) 7UM6 (https://www.rcsb.org/structure/7UM6) 7UM7 (https://www.rcsb.org/structure/7UM7) 	<ul style="list-style-type: none"> HTR5A (https://www.genenames.org/lookup/search/#/genes?q=HTR5A) 	No	Yes	No	No	No	No	<ul style="list-style-type: none"> Autoreceptor Locomotion^[99] Sleep^[90] 	<ul style="list-style-type: none"> 5-CT Ergotamine Lisuride (partial)^[91] Methylergometrine (full)^[91] Valerenic Acid (partial agonist)^[90]
5-HT _{5B}	1993		<ul style="list-style-type: none"> HTR5BP (https://www.genenames.org/lookup/search/#/genes?q=HTR5BP) 	No	No	No	No	No	No	Functions in rodents, pseudogene in humans	
5-HT ₆	1993		<ul style="list-style-type: none"> HTR6 (https://www.genenames.org/lookup/search/#/genes?q=HTR6) 	No	Yes	No	No	No	No	<ul style="list-style-type: none"> Anxiety^{[92][93]} Cognition^[94] Learning^[95] Memory^[95] Mood^{[93][96]} 	<ul style="list-style-type: none"> EMD-386,088 EMDT WAY-181,187 WAY-208,466 E-6837 N-(inden-5-yl)imidazothiazole-5-sulfonamide (43)^[97]
5-HT ₇	1993		<ul style="list-style-type: none"> HTR7 (https://www.genenames.org/lookup/search/#/genes?q=HTR7) 	Yes	Yes	Yes	No	No	No	<ul style="list-style-type: none"> Anxiety^{[99][100]} Autoreceptor Memory^{[101][102]} Mood^{[99][100]} Respiration^{[32][103]} Sleep^{[99][103][104]} Thermoregulation Vasoconstriction 	<ul style="list-style-type: none"> 5-CT 8-OH-DPAT Aripiprazole (weak partial agonist)^[105] AS-19 E-55888

Serotonin and Cannabis Withdrawal

Serotonin (also known as 5-Hydroxytryptamine or **5-HT**) is a neurotransmitter [NT] with a multifaceted function. It plays a role in mood regulation, learning, memory, and physiological processes.

Over 90% of serotonin in the body is found in the gastrointestinal [GI] tract, where it helps regulate intestinal movements.

In the brain, serotonin is often referred to as the “happiness hormone” due to its impact on mood, appetite, and sleep.

Reduced serotonin levels are associated with symptoms of **depression**.

Cannabis withdrawal involves changes in serotonin functioning, which can influence mood and other withdrawal symptoms.

THC and Serotonin: Tetrahydrocannabinol (THC), the primary psychoactive compound in cannabis, interacts with the endocannabinoid system [ECS].

Low doses of THC may increase serotonin neurotransmission.

However, chronic cannabis use produces different effects on the serotonin system. Long-term cannabinoid administration alters 5-HT receptor signaling, impacting **anxiety** and other behaviors.

High doses of THC can inhibit serotonin reuptake, like how selective serotonin reuptake inhibitors (**SSRIs**) work.

סרוטונין הוא שליח עצבי בעל השפעות רבות ומגוונות באדם. הוא ממלא תפקיד מרכזי במצב הרוח, למידה, זיכרון ותהליכים פיזיולוגיים. מעל 90% מהסרוטונין בגוף האדם נמצא במערכת העיכול ומפקח על התנועתיות של המעיים. במוח, הסרוטונין מכונה "הורמון השמחה" בשל השפעתו על התיאבון, מצב הרוח והשינה. רמות נמוכות של סרוטונין במוח גורמות לדיכאון.

התנזרות מ-THC גורמת לדיכאון בגלל הירידה ברמות הסרוטונין במוח.

רמות נמוכות של THC גורמות לעלייה ברמות הסרוטונין במוח בעוד ששימוש כרוני במולקולה משנה את פעילות קולטני הסרוטונין ועלול לגרום להתפתחות **חרדות**.

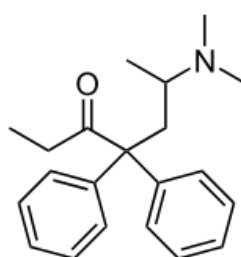
מינון גבוה מאד של THC מעכב קליטה חוזרת של סרוטונין מהמרווח הסינפטי ופועל בעיקרון כמו SSRI.

9. המערכת האופיואידית

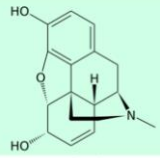
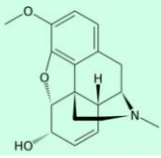
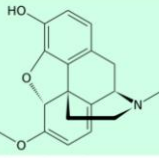
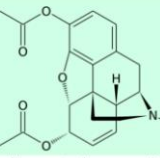
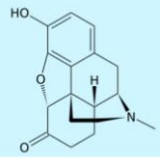
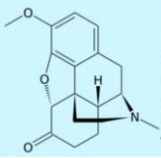
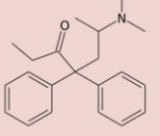
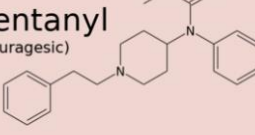
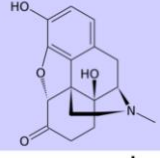
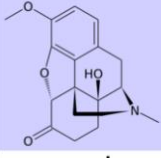
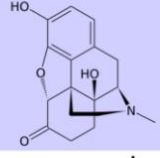
אופיואידים (Opioids) הם קבוצת תרכובות הנקשרות ל"קולטני האופיואיד" (Opioid receptor) במערכת העצבים ובמקומות אחרים בגוף. ההשפעה המרכזית של מרבית האופיואידים היא **דיכוי מערכת העצבים המרכזית** תוך הפחתת יכולת הגוף להגיב לגירויים. זאת, עקב היקשרותם לקולטנים המעבירים את תחושת הכאב ואותות חישה אחרים למוח. לכן, רוב האופיואידים פועלים כמשככי כאבים. האופיואידים הם בין הסמים הפסיכואקטיביים הממכרים הנמצאים בשימוש מאז התקופה הפרהיסטורית.

רוב האופיואידים מכילים תרכובת כימית בשם מתילמורפינ (Methylmorphinane) כחלק משלד המבנה של התרכובת. לקבוצת המתילמורפינ נקשרים אטומים וקבוצות כימיות שונות, בהתאם לסוג האופיואיד.

מתאדון (methadone) - סם נרקוטי מלאכותי החוסם השפעות של סמים אחרים. משמש לעיתים בטיפול בהתמכרות להרואין. בניגוד להרואין שנצרך בדרך כלל בהזרקה לווריד והשפעתו קצרה, המתאדון ניטל דרך הפה בבליעה והשפעתו ממושכת. באופן צריכה זה מושג דיוק במינון הנצרך וכן צריכה בפרקי זמן ארוכים. עם זאת המתאדון יוצר תלות (כמו התלות במורפיום) והגמילה ממנו טראומטית כגמילה מכל נגזרות האופיואידים האחרות.



המתאדון פותח ב-1937 בגרמניה על ידי מדענים של אי גה פארבן. אחד השמות המסחריים של מתאדון הוא "אדולן", מקור השם הוא בשורש הלטיני Dolor שפירושו כאב.

3,6 Diol	3-Methoxy	6-Methoxy	3,6 Diester
			
morphine	codeine	thebaine	diacetyl morphine (heroin)
Natural Products Opiates			
		Hydroketone Semi-Synthetic Opioids	
hydromorphone (Dilaudid)	hydrocodone (Vicodin)		
Fully Synthetic Opioids			
			
methadone (Dolophine)			
			
fentanyl (Duragesic)			
		Oxyketone Semi-Synthetic Opioids	
oxycodone (Percocet, Oxycontin)	oxycodone (Percocet, Oxycontin)		
			
oxymorphone			

מחלקים את האופיואידים למספר קבוצות:

אופיאטים (opiates) – אופיואידים הנוצרים בטבע ומופיעים כאלקלואידים בשרף של פרג האופיום. מורפין, הידוע כמשכך כאבים, הוא הרכיב העיקרי של האופיום. קודאין הוא האלקלואיד השני בריכוזו באופיום. אופיאטים נוספים הם אוריפאוין ותבאין.

אופיואידים סינתטיים למחצה (semi-synthetic opioids) – אופיואידים מעשה ידי אדם, המופקים מאופיאטים. בין אלו נמצאים הרואין, אוקסיקודון, הידרומורפון ואחרים.

אופיואידים סינתטיים (synthetic opioids) – אופיואידים מעשה ידי אדם, שאינם מופקים מאופיאטים. זו משפחה רחבה של תרכובות, המהווה נושא לפיתוח ביו-רפואי נמשך. בין האופיואידים הסינתטיים נמצאים פנטניל, מתאדון, טרמדול, פתידין, מפרידין ופנאזוקין.

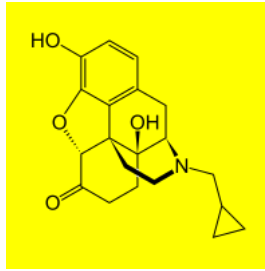
אופיואידים אנדוגניים (endogenous opioids) – חומרים אלו מופרשים על ידי הגוף ומופיעים באופן טבעי במוח. תפקידם לפקח על התנהגויות רגשיות הנוגעות לכאב, חרדה ופחד. הידועים שבין חומרים אלו נמנים עם משפחת האנדורפינים, אנקפלינים, דינורפינים ואנדומורפינים.

באופיואידים משתמשים ברפואה לשיכור כאבים, לטיפול בשיעולים וכן בשלשולים. תופעות הלוואי הנפוצות של אופיואידים הן: עצירות, גרד, בחילה, הקאה ודיכוי נשימתי עד כדי סכנת חיים. כמו כן, יכולתם לגרום לאופוריה ולהפחתת חרדות הובילה לצריכה בלתי חוקית נרחבת שלהם.

האופיואידים נקשרים לאותן מולקולות במוח ובמערכת העצבים המרכזית, וכן במערכת העצבים ההיקפית – **הקולטנים האופיואידיים**. ההבדלים בין השפעות הסמים על הגוף נובעים ממהירות הגעתם לקולטנים, וכן מכמות האופיואיד הנדרשת כדי להפעילם. הקצב בו אופיואידים חודרים לגוף תלוי בצורה בה הם ניטלים: כאשר מעשנים או מזריקים אופיואידים, הם מגיעים לרמות שיא במוח תוך דקות. אופיואידים הניטלים בהסנפה, לעומת זאת, נספגים לאט יותר משום שהם חייבים לעבור דרך ממברנות המוקוס של האף לכלי הדם. חברות התרופות פיתחו מוצרי אופיואידים הניתנים במגוון נרחב של דרכים, החל מהזרקה תוך ורידית, דרך כדורים ועד לכסניית מציצה או מדבקה על העור, במקרה של פנטניל (אקטיק).

Naltrexone

Few agents have been considered in the reduction of positive and subjective reinforcing effects of cannabis, including the **mu** opioid receptor antagonist, naltrexone.



While one human lab study demonstrated that acute treatments with different doses of naltrexone before smoking cannabis increased the positive subjective effects of cannabis in non-treatment-seeking heavy cannabis users, a second placebo-controlled human laboratory study with chronic naltrexone administration demonstrated a significant reduction in both active cannabis self-administration and self-report of positive effects as compared to placebo. The effects continued outside the lab. Maintenance administration of naltrexone more accurately represents the use of this medication in the clinical setting. Given that chronic administration of naltrexone has been shown to reduce self-administration in the lab, further investigation of this medication in outpatient treatment settings is warranted.

Treatment of Alcohol use disorder

Naltrexone has been best studied as a treatment for alcoholism. Naltrexone has been shown to decrease the quantity and frequency of ethanol consumption by reducing the DA release from the brain after consuming alcohol. It does not appear to change the percentage of people drinking. Its overall benefit has been described as "modest".

Acamprosate may work better than naltrexone for eliminating alcohol abuse, while naltrexone may decrease the desire for alcohol to a greater extent.

A method pioneered by scientist Dr. **John David Sinclair** advocates for "psychological extinction" of problem drinking behavior by administering naltrexone alongside controlled alcohol consumption. In effect, he argues naltrexone induced opiate antagonism sufficiently disrupts reflexive reward mechanisms inherent in the consumption of alcohol and, given enough repetition, will disassociate positive associations formerly made with the consumption of alcohol.

Unlike varenicline (brand name Chantix), naltrexone is not useful for quitting smoking. Naltrexone has also been under investigation for reducing **behavioral addictions** such as gambling or kleptomania as well as compulsive sexual behaviors in both offenders and non-offenders (e.g. compulsive porn viewing and masturbation). The results were promising. In one study, most sexual offenders reported a strong reduction in sexual urges and fantasies which reverted to baseline once the medication was discontinued. Case reports have also shown cessation of gambling and other compulsive behaviors, for as long as the medication was taken.

When taken at much smaller doses, a regimen known as low-dose naltrexone (LDN), naltrexone may reduce pain and help to address neurological symptoms. Some patients report that LDN helps reduce their symptoms of ME/CFS, multiple sclerosis (MS), fibromyalgia (FMS), or autoimmune disease. Although its mechanism of action is unclear, some have speculated that it may act as an anti-inflammatory. LDN is also being considered as a potential treatment for long COVID.

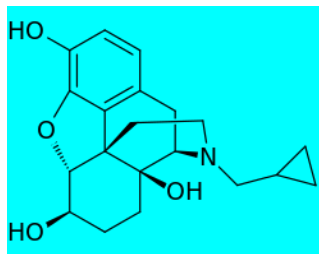
Pharmacodynamics

Opioid receptor blockade

Naltrexone and its active metabolite 6 β -naltrexol are competitive antagonists of the opioid receptors. Naltrexone is specifically an antagonist preferentially of the μ -opioid receptor (**MOR**), to a lesser extent of the κ -opioid receptor (KOR), and to a much lesser extent of the δ -opioid receptor (DOR). However, naltrexone is not actually a silent antagonist of these receptors but instead acts as a weak partial agonist, with Emax values of 14 to 29% at the MOR, 16 to 39% at the KOR, and 14 to 25% at the DOR in different studies. In accordance with its partial agonism, although naltrexone is described as a pure opioid receptor antagonist, it has shown some evidence of weak opioid effects in clinical and preclinical studies.

By itself, naltrexone acts as an antagonist or weak partial agonist of the opioid receptors. In combination with agonists of the MOR such as morphine however, naltrexone appears to become an inverse agonist of the MOR. Conversely, naltrexone remains a neutral antagonist (or weak partial agonist) of the KOR and DOR. In contrast to naltrexone, **6 β -naltrexol** is purely a neutral antagonist of the opioid receptors. The MOR

inverse agonism of naltrexone when it is co-present with MOR agonists may in part underlie its ability to precipitate withdrawal in opioid-dependent individuals. This may be due to suppression of basal MOR signaling via inverse agonism.



6β-Naltrexol, or 6β-hydroxynaltrexone, is a peripherally selective opioid receptor antagonist related to naltrexone. It is a major active metabolite of naltrexone formed by hepatic dihydrodiol dehydrogenase enzymes. With naltrexone therapy, 6β-naltrexol is present at approximately 10- to 30-fold higher concentrations than naltrexone at steady state due to extensive first-pass metabolism of naltrexone into 6β-naltrexol. In addition to being an active metabolite of naltrexone, 6β-naltrexol was itself studied for the treatment of opioid-induced constipation. It was found to be effective and well-tolerated and did not precipitate opioid withdrawal symptoms or interfere with opioid pain relief, but development was not further pursued. 6β-Naltrexol binds to the opioid receptors with affinity (K_i) values of **2.12 nM** for the μ -opioid receptor (MOR), 7.24 nM for the κ -opioid receptor (KOR), and 213 nM for the δ -opioid receptor (DOR). Hence, 6β-naltrexol shows 3.5-fold selectivity for the MOR over the KOR and 100-fold selectivity for the MOR over the DOR. Relative to naltrexone, 6β-naltrexol has about half the affinity for the MOR. In contrast to naltrexone, 6β-naltrexol is a neutral antagonist of the MOR (as opposed to an inverse agonist) and can antagonize the actions of both agonists and inverse agonists at the receptor.

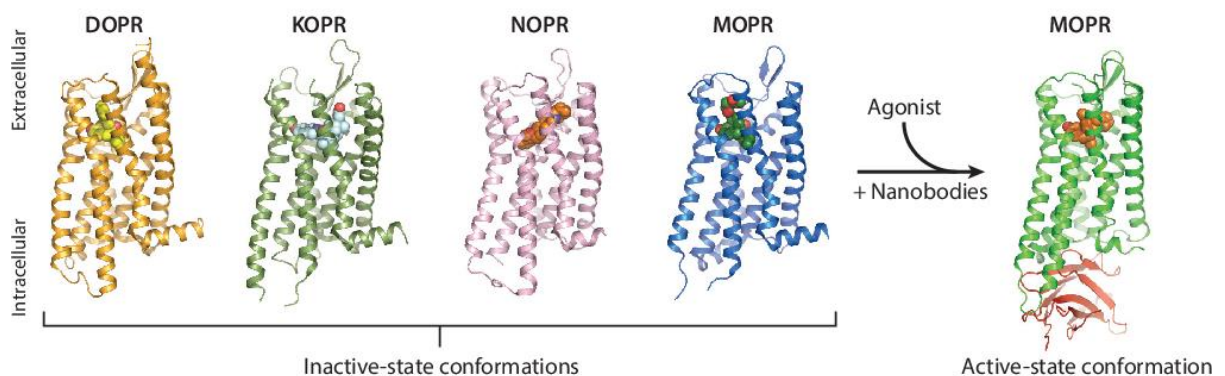
6β-Naltrexol is said to have very limited capacity to cross the blood–brain barrier.[8] However, 6β-naltrexol is still able to cross into the brain and produce central opioid receptor antagonism at sufficient levels. In animal studies, 6β-naltrexol showed about 10-fold separation in potency between peripheral and central opioid antagonism, whereas naltrexone showed no separation. Because it is a MOR neutral antagonist and hence does not reduce basal MOR signaling, 6β-naltrexol shows much lower

potential for producing opioid withdrawal symptoms than naltrexone at doses achieving similar central opioid blockade in animal studies.

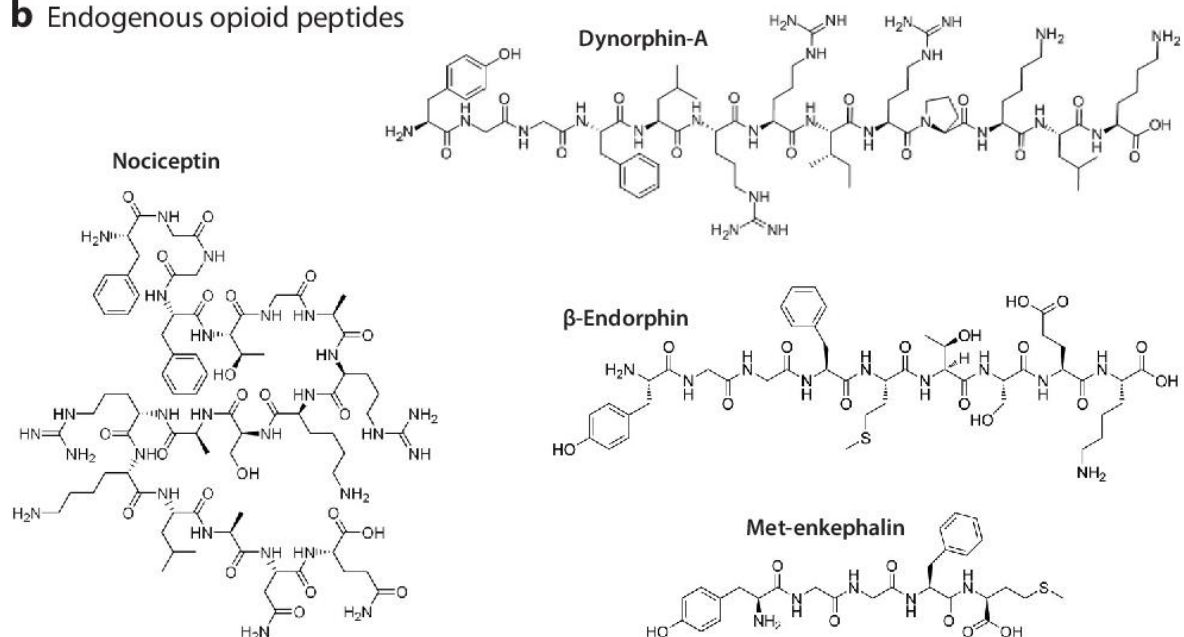
Due to the very high levels of 6 β -naltrexol that occur during **naltrexone** therapy, 6 β -naltrexol may contribute to the central opioid receptor **antagonism of naltrexone**.

Opioid receptors

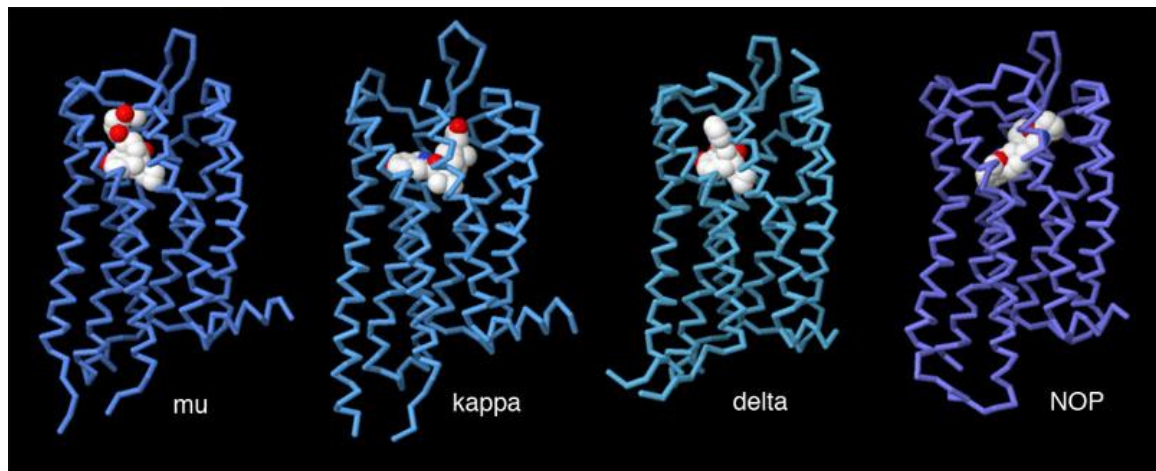
Opioid receptors are a group of inhibitory G protein-coupled receptors [GPCRs] with opioids as ligands. The endogenous opioids are dynorphins, enkephalins, endorphins, endomorphins and nociceptin. The opioid receptors are ~40% identical to somatostatin receptors (SSTRs). Opioid receptors are distributed widely in the brain, in the spinal cord, on peripheral neurons, and digestive tract.



b Endogenous opioid peptides



אופיואידים פנימיים [דינורפין, אנדורפין ואנקפלין] שונים במבנה הכימי שלהם מאופיואידים חיצוניים מצמח הפרג [מורפין, דיאציל מורפין, תבאין וקודאין].



דמיון מבני בין ארבעת הקולטנים האופיואידיים והקולטן האנדוקנבינואיד

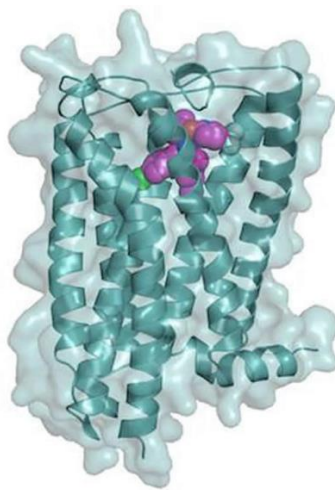


Illustration of human **cannabinoid receptor** (blue) with the cannabinoid inhibitor taranabant (magenta) bound at the receptor's binding pocket sitting on molecular surface (gray).

Opioid receptors

There are four major subtypes of opioid receptors. OGR was originally discovered and named as a new opioid receptor zeta (ζ). However, it was subsequently found that it shares little sequence similarity with the other opioid receptors and has quite different function.

The receptors were named using the first letter of the first ligand that was found to bind to them. Morphine was the first chemical shown to bind to "**mu**" receptors. The first letter of the drug morphine is **m**, rendered as the corresponding Greek letter μ . In similar manner, a drug known as ketocyclazocine was first shown to attach itself to "**k**" (**kappa**)

receptors, while the "**δ**" (delta) receptor was named after the mouse *vas deferens* tissue in which the receptor was first characterized. An additional opioid receptor was later identified and cloned based on homology with the cDNA. This receptor is known as the nociceptin receptor or ORL1 (opiate receptor-like 1 or NOP).

The opioid receptor types are nearly 70% identical, with the differences located at the N and C termini. The μ receptor is perhaps the most important. It is thought that the G protein binds to the third intracellular loop of all opioid receptors. Both in mice and humans, the genes for the various receptor subtypes are located on separate chromosomes.

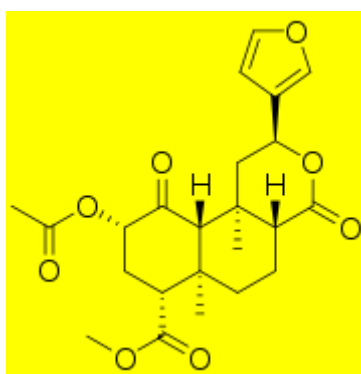
Separate opioid receptor subtypes have been identified in human tissue. Research has so far failed to identify the genetic evidence of the subtypes, and it is thought that they arise from post-translational modification of cloned receptor types.

An IUPHAR subcommittee has recommended that appropriate terminology for the 3 classical (μ , δ , κ) receptors, and the non-classical (nociceptin) receptor, should be MOP ("Mu OPIate receptor"), DOP, KOP and NOP respectively.

Occupancy of the opioid receptors in the brain by naltrexone has been studied using positron emission tomography (**PET**). Naltrexone at a dose of **50 mg/day** has been found to occupy approximately 90 to 95% of brain MORs and 20 to 35% of brain DORs. Naltrexone at a dose of 100 mg/day has been found to achieve 87% and 92% brain occupancy of the KOR in different studies. Per simulation, a lower dose of naltrexone of 25 mg/day might be expected to achieve around 60% brain occupancy of the KOR but still close to 90% occupancy of the MOR. In a study of the duration of MOR blockade with naltrexone, the drug with a single 50 mg dose showed 91% blockade of brain [¹¹C]carfentanil (a selective MOR ligand) binding at 48 hours (2 days), 80% blockade at 72 hours (3 days), 46% blockade at 120 hours (5 days), and 30% blockade at 168 hours (7 days). The half-time of brain MOR blockade by naltrexone in this study was 72 to 108 hours (3.0 to 4.5 days). Based on these findings, doses of naltrexone of even less than 50 mg/day would be expected to achieve virtually complete brain MOR occupancy. Blockade of brain MORs with naltrexone is much longer lasting than with other opioid antagonists like naloxone (half-time of ~1.7 hours intranasally) or nalmefene (half-time of

~29 hours). The half-life of occupancy of the brain MOR and duration of clinical effect of naltrexone are much longer than suggested by its plasma elimination half-life. A single 50 mg oral dose of naltrexone has been found to block brain MORs and opioid effects for at least 48 to 72 hours. The half-time of brain MOR blockade by naltrexone (72–108 hours) is much longer than the fast plasma clearance component of naltrexone and 6 β -naltrexol (~4–12 hours) but was reported to correspond well to the longer terminal phase of plasma naltrexone clearance (96 hours). As an alternative possibility, the prolonged brain MOR occupancy by opioid antagonists like naltrexone and nalmeferone may be due to slow dissociation from MORs consequent to their very high MOR affinity (<1.0 nM).

Naltrexone blocks the effects of MOR agonists like morphine, heroin, and hydromorphone in humans via its MOR antagonism. Following a single 100 mg dose of naltrexone, the subjective and objective effects of heroin were blocked by 90% at 24 hours, with blockade then decreasing up to 72 hours. Similarly, 20 to 200 mg naltrexone dose-dependently antagonized the effects of heroin for up to 72 hours. Naltrexone also blocks the effects of KOR agonists like **salvinorin A**, pentazocine, and butorphanol in humans via its KOR antagonism. In addition to opioids, naltrexone has been found to block or reduce the rewarding and other effects of other euphoriant drugs including alcohol, nicotine, and amphetamines.



Salvinorin A is the main active psychotropic molecule in *Salvia divinorum*. Salvinorin A is considered a **dissociative hallucinogen**.

It is structurally distinct from other naturally occurring hallucinogens (such as DMT, psilocybin, and mescaline) because it contains no nitrogen atoms; hence, it is not an alkaloid (and cannot be rendered as a salt), but

rather is a terpenoid. It also differs in subjective experience, compared to other hallucinogens, and has been described as dissociative.

Salvinorin A can produce psychoactive experiences in humans with a typical duration of action being several minutes to an hour or so, depending on the method of ingestion.

Salvinorin is a trans-neoclerodane diterpenoid. It acts as a kappa opioid receptor [KOR] agonist and is the first known compound acting on this receptor that is not an alkaloid.

Salvinorin A has also been shown to have effect on cannabinoid CB1 receptors. It significantly increases prolactin and inconsistently increases cortisol. It causes dysphoria by stopping release of dopamine in the striatum. Salvinorin A increases activity of the DA transporter [DAT] while decreasing the activity of serotonin transporter [SERT].

Salvinorin A has only been administered to humans in a few studies, one showing that its effects peaked at about 2 minutes, that its subjective effects may overlap with those of serotonergic psychedelics, and that it temporarily impairs recall and recognition memory. Like most other agonists of kappa opioid receptors, salvinorin A produces **sedation**, psychotomimesis, dysphoria, anhedonia, and depression. Salvinorin A has been screened for its possible use as a structural "scaffold" in medicinal chemistry in developing new drugs for treating psychiatric diseases such as cocaine dependence.



למרות ההשפעות ההלוצינוגניות העוצמתיות שלו, חשוב לנסות את השפעת סלבינורין במינון נמוך על תסמיני הגמילה מ-THC.

The opioid receptors are also involved in neuroendocrine regulation. MOR agonists produce increases in levels of prolactin and decreases in levels of luteinizing hormone (LH) and testosterone [T]. Doses of naltrexone of 25 to 150 mg/day have been found to produce significant increases in levels of β -endorphin, cortisol, and LH, equivocal changes in levels of prolactin and T, and no significant changes in levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) or follicle-stimulating hormone (FSH). Naltrexone influences the hypothalamic–pituitary–adrenal axis (**HPA axis**) probably through interference with opioid receptor signaling by endorphins.

Other activities of naltrexone

In addition to the opioid receptors, naltrexone binds to and acts as an antagonist of the opioid growth factor receptor (OGFR) and toll-like receptor 4 (TLR4) and interacts with high- and low-affinity binding sites in filamin A (FLNA). It is said that very low doses of naltrexone (<0.001–1 mg/day) interact with FLNA, low doses (1 to 5 mg/day) produce TLR4 antagonism, and standard clinical doses (50 to 100 mg/day) exert opioid receptor and OGFR antagonism. The interactions of naltrexone with FLNA and TLR4 are claimed to be involved in the therapeutic effects of low-dose naltrexone.

Pharmacokinetics: The absorption of naltrexone with oral administration is rapid and nearly complete (96%). The bioavailability of naltrexone with oral administration is 5 to 60% due to extensive first-pass metabolism. Peak concentrations of naltrexone are 19 to 44 $\mu\text{g/L}$ after a single 100 mg oral dose and time to peak concentrations of naltrexone and 6 β -naltrexol (metabolite) is within 1 hour. Linear increases in circulating naltrexone and 6 β -naltrexol concentrations occur over an oral dose range of 50 to 200 mg. Naltrexone does not appear to be accumulated with repeated once-daily oral administration and there is no change in time to peak concentrations with repeated administration.

The plasma protein binding of naltrexone is about 20% over a naltrexone concentration range of 0.1 to 500 $\mu\text{g/L}$. Its apparent volume of distribution at 100 mg orally is 16.1 L/kg after a single dose and 14.2 L/kg with repeated doses.

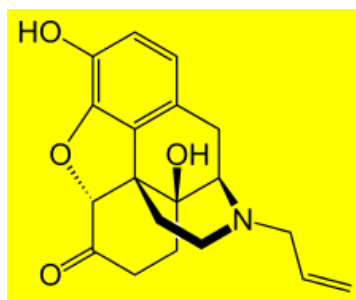
Naltrexone is metabolized in the liver mainly by dihydrodiol dehydrogenases into 6 β -naltrexol (6 β -hydroxynaltrexone). Levels of 6 β -naltrexol are 10- to 30-fold higher than those of naltrexone with oral administration due to extensive first-pass metabolism. Conversely, 6 β -naltrexol exposure is only about 2-fold higher than that of naltrexone with intramuscular injection of naltrexone in microspheres. 6 β -Naltrexol is an opioid receptor antagonist similarly to naltrexone and shows a comparable binding profile to the opioid receptors. However, 6 β -naltrexol is peripherally selective and crosses into the brain much less readily than does naltrexone. In any case, 6 β -naltrexol does still show some central activity and may contribute significantly to the central actions of oral naltrexone. Other metabolites of naltrexone include 2-hydroxy-3-methoxy-6 β -naltrexol and 2-hydroxy-3-methoxynaltrexone. Following their formation, the metabolites of naltrexone are further metabolized by conjugation with glucuronic acid to form glucuronides. Naltrexone is not metabolized by the cytochrome P450 system and has low potential for drug interactions.

The elimination of naltrexone is biexponential and rapid over the first 24 hours followed by a third extremely slow decline after 24 hours. The fast elimination half-lives of naltrexone and its metabolite 6 β -naltrexol are about 4 hours and 13 hours, respectively. Naltrexone and its metabolites are excreted mainly in urine.

Pharmacogenetics: Tentative evidence suggests that family history and presence of the Asn40Asp polymorphism [SNP] predicts naltrexone being effective.

הרקע התורשתי האישי קובע את התגובה לתרופות וסמים.

Naloxone



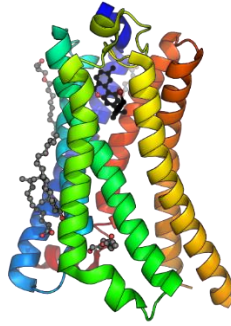
Naloxone is an opioid antagonist: a medication used to reverse or reduce the effects of opioids. For example, it is used to restore breathing after an opioid overdose. Effects begin within two minutes when given intravenously, five minutes when injected into a muscle, and ten minutes as a nasal spray. Naloxone blocks the effects of opioids for 30 to 90 minutes.

Naloxone, also known as N-allylnoroxymorphone or as 17-allyl-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one, is a synthetic morphinan derivative and was derived from oxymorphone (14-hydroxydihydromorphinone), an opioid analgesic. Oxymorphone, in turn, was derived from morphine, an opioid analgesic and naturally occurring constituent of the opium poppy. Naloxone is a racemic mixture of two enantiomers, (-)-naloxone (levonalozone) and (+)-naloxone (dextronaloxone), only the former of which is active at opioid receptors. The drug is highly lipophilic, allowing it to rapidly penetrate the brain and to achieve a far greater brain to serum ratio than that of morphine. Opioid antagonists related to naloxone include cyprodime, nalmefene, nalodeine, naloxol, and naltrexone.

Administration to opioid-dependent individuals may cause symptoms of opioid withdrawal, including restlessness, agitation, nausea, vomiting, a fast heart rate, and sweating. To prevent this, small doses every few minutes can be given until the desired effect is reached. In those with previous heart disease or taking medications that negatively affect the heart, further heart problems have occurred. It appears to be safe in pregnancy, after having been given to a limited number of women. Naloxone is a non-selective and competitive opioid receptor antagonist. It works by reversing the depression of the CNS and respiratory system caused by opioids.

השערה #1: המערכת האנדוקנבינואידית היא חלק מהמערכת האופיואידית

1. מבנה הקולטנים האנדוקנבינואידים דומה מאד למבנה הקולטנים האופיואידים וגם אתר הקשירה של הליגנד [אגוניסט או אנטגוניסט] זהה.



Human cannabinoid receptor 1 (**CB1**) colored blue to red from N- to C-terminus. Bound ligands are rendered as ball and stick models with the tetrahydrocannabinol [THC] agonist AM11542 colored black and oleic acid, 1-oleoyl-R-glycerol and cholesterol colored gray.

2. טיפול בהתמכרות לקנבינואידים סינטיים מתאפשר בעזרת אנטגוניסטים של הקולטנים האופיואידים כנלוקסון או נלטרקסון.
3. השפעות של אופיואידים נחסמות בעזרת האנטגוניסט של הקולטנים האנדוקנבינואידים – "רימנבאנט".
4. רק אנדוקנבינואידים ואופיואידים גורמים להתפתחות הרגשה נעימה כאשר מוחדרים לבע"ח ישירות לגרעין הנוקלאוס אקומבנס במוח.
5. הפעלת קולטני CB1 משפעת את נתיבי האופיואידים הפנימיים.
6. במקרים קיצוניים, תסמיני הגמילה מ-THC דומים לתסמיני הגמילה מאופיואידים.

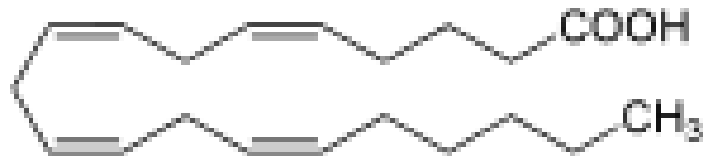
השערה #2: המערכת האנדוקנבינואידית היא חלק מהמערכת הפרוסטגלנדינית (האיקוזנואידית)

חומר המוצא לאנדוקנבינואידים וגם תוצר הפירוק האנזימטי שלהם הוא **חומצה ארכידונית** [ARACYDONIC ACID] שהיא גם חומר המוצא לפרוסטגלנדין. יתכן שהמערכת האנדוקנבינואידית היא חלק מהמערכת האיקוזנואידית החיסונית ומעורבת בייצור פרוסטגלנדין.

לכן אפשר לכנות את המערכת האנדוקנבינואידית "המערכת הפרוסטגלנדינית". פרוסטגלנדינים הם קבוצה של חומרים ליפידים ממשפחת ההורמונים המצויים ברקמות הגוף. שמם נגזר מהמילה פרוסטטה, היות שכאשר בודדו לראשונה מנוזל הזרע, האמינו בטעות כי הם חלק מהפרשת בלוטת הערמונית. הפרוסטגלנדין גורם להתכווציות הרחם ומסייע בהכנת הרחם ללידה, משפיע אגרגציית טסיות דם, משדר תחושת כאב ומעלה את טמפרטורת הגוף כאשר יש דלקת. הפרוסטגלנדין מצוי בתאי זרע, ברחם, בכליות ובאיברים נוספים.

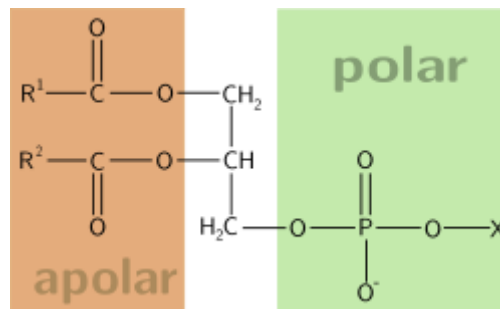
ידוע שאספירין מעכב יצירת פרוסטגלנדין ולכן נמנעים ממתן אספירין לקראת הלידה על מנת לאפשר את ההתכווצויות. שימוש נוסף הוא כתרופה לגלאוקומה.

חומצה ארכידונית



חומצה ארכידונית היא חומצת שומן רב-בלתי-רוויה מסוג אומגה 6. היא המקבילה הבלתי רוויה של חומצה ארכית, הנמצאת בשמן בוטנים (בלטינית ארכיס = בוטן). המבנה הכימי של חומצה ארכידונית הוא: חומצה קרבוקסילית קשורה לשרשרת של 20 פחמנים שבתוכה 4 קשרים כפולים בתצורת ציס. הקשר הכפול הראשון הוא בפחמן מספר 6 מצד אומגה.

חומצה ארכידונית נפוצה ב**פוספוליפידים** המרכיבים את ממברנות התאים בגוף האדם. כמו כן, נפוצה במוח. בתקשורת בין תאים נעשה שימוש בחומצה ארכידונית בתור **מסר שניוני**. היא אינה נחשבת חומצת שומן חיונית משום שהיא מופקת בגוף מחומצה לינולאית. יונקים החסרים את היכולת לייצר חומצה ארכידונית נאלצים לקבלה דרך המזון. מכיוון שהחומצה אינה נמצאת בצמחים, הן מוכרות לקיים דיאטה קרניבורית. דוגמה לחיה כזו היא החתול.

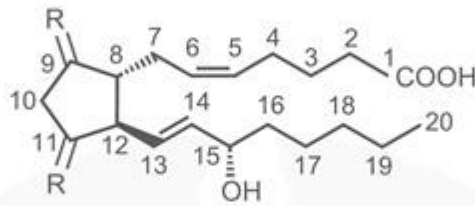


מבנה כללי של פוספוליפיד: בירוק האזור ההידרופילי, בכתום האזור ההידרופובי, ובמרכז השלד הגליצרולי. X מייצג את השייר הכוהלי, ו-R את השייר הפחמימיני.

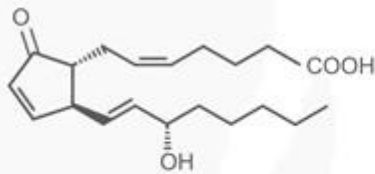
הפוספוליפיד הוא ליפיד אמפיפילי בעל זנב הידרופובי מחומצות שומן (שהן שרשרות פחמימניות ארוכות) וראש הידרופילי המורכב מקבוצת זרחה, אליה קשור כוהל. בין הראש לזנב מחבר דיגליצריד או ספינגוזין בקשר פוספודיאסטרי. הפוספוליפיד הוא מולקולה יונית קוטבית.

פוספוליפידים בעלי שלד גליצרולי מכונים פוספוגליצרידים, ופוספוליפידים בעלי שלד של ספינגוזין מכונים ספינגומיילינים.

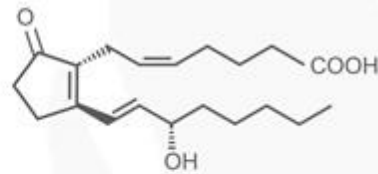
Prostaglandins



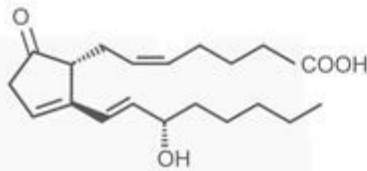
Prostenoic Acid



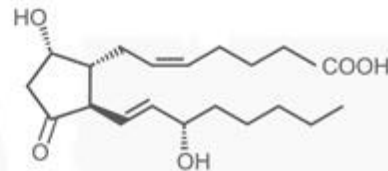
Prostaglandin A2 (PGA2)



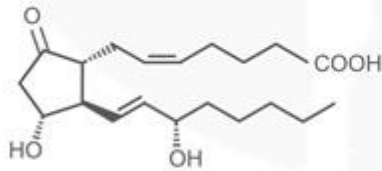
Prostaglandin B2 (PGB2)



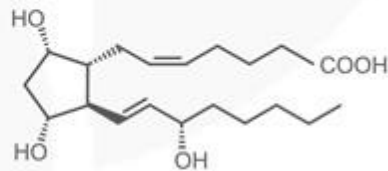
Prostaglandin C2 (PGC2)



Prostaglandin D2 (PGD2)

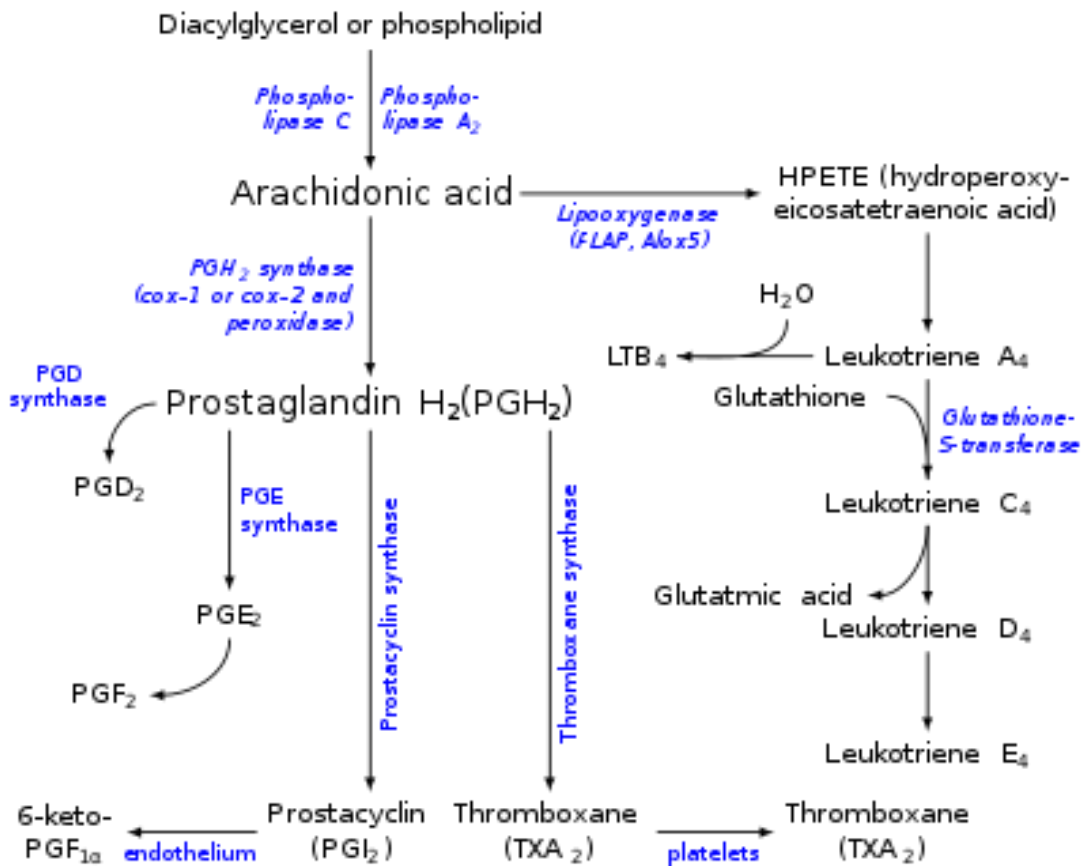


Prostaglandin E2 (PGE2)



Prostaglandin F2 (PGF2)

הפרוסטוגלנדין בא ממשפחת האיִקוסנואידים שהם הורמונים מקומיים, לא יציבים, אשר מסונתזים מחומצה אראכידונית במסלול אומגה 6 או מחומצה איקוזופנטנואית במסלול אומגה 3. למשפחה זו כמה תפקידים: העלאת חום בזמן דלקת, וויסות לחץ הדם, קרישת דם, וויסות מערכת החיסון ולוויסות מעגל השינה והערות. כל הפרוסטוגלנדינים מכילים טבעת מחומשת.

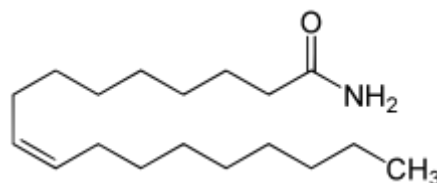


Eicosanoids are signaling molecules made by the enzymatic or non-enzymatic oxidation of arachidonic acid [AA] or other polyunsaturated fatty acids (PUFAs) that are, like AA, around 20 carbon units in length. Eicosanoids are a sub-category of **oxylipins**, i.e. oxidized fatty acids of diverse carbon units in length and are distinguished from other oxylipins by their overwhelming importance as cell signaling molecules. Eicosanoids function in diverse physiological systems and pathological processes such as: mounting or inhibiting inflammation, allergy, fever and other immune responses; regulating the abortion of pregnancy and normal childbirth; contributing to the perception of pain; regulating cell growth; controlling blood pressure; and modulating the regional flow of blood to tissues. In performing these roles, eicosanoids most often act as autocrine signaling agents to impact their cells of origin or as paracrine signaling agents to impact cells in the proximity of their cells of origin. Eicosanoids may also act as endocrine agents to control the function of distant cells. There are multiple subfamilies of eicosanoids, including most prominently the **prostaglandins**, thromboxanes, leukotrienes, lipoxins, resolvins, and eoxins. For each subfamily, there is the

potential to have at least 4 separate series of metabolites, two series derived from ω -6 PUFAs (arachidonic and dihomo-gamma-linolenic acids), one series derived from the ω -3 PUFA (eicosapentaenoic acid), and one series derived from the ω -9 PUFA (mead acid). This subfamily distinction is important. Mammals, including humans, are unable to convert ω -6 into ω -3 PUFA. In consequence, tissue levels of the ω -6 and ω -3 PUFAs and their corresponding eicosanoid metabolites link directly to the amount of dietary ω -6 versus ω -3 PUFAs consumed. Since certain of the ω -6 and ω -3 PUFA series of metabolites have almost diametrically opposing physiological and pathological activities, it has often been suggested that the deleterious consequences associated with the consumption of ω -6 PUFA-rich diets reflects excessive production and activities of ω -6 PUFA-derived eicosanoids, while the beneficial effects associated with the consumption of ω -3 PUFA-rich diets reflect the excessive production and activities of ω -3 PUFA-derived eicosanoids. In this view, the opposing effects of ω -6 PUFA-derived and ω -3 PUFA-derived eicosanoids on key target cells underlie the detrimental and beneficial effects of ω -6 and ω -3 PUFA-rich diets on inflammation and allergy reactions, atherosclerosis, hypertension, cancer growth, and a host of other processes.

במהלך הגמילה מקנביס חשוב לצרוך תוספי אומגה-3.

השערה #3: האנדוקנבינואיד המקורי הוא אוליאומיד [OLEOMIDE]



Oleamide is the amide derived from the fatty acid oleic acid. It is a colorless waxy solid and occurs in nature. Labeled as a fatty acid primary amide (FAPA), it is biosynthesized from N-oleoylglycine.

Biochemical and medical aspects: In terms of natural occurrence, oleamide was first detected in human plasma. It was later shown to

accumulate in the cerebrospinal fluid [**CSF**] during sleep deprivation and induces sleep in animals. It has been considered as a treatment for mood and sleep disorders, as well as cannabinoid-regulated depression.

In terms of its sleep-inducing effects, it is speculated that oleamide interacts with multiple NT systems. Some in-vitro studies show that cis-oleamide is an **agonist** for the cannabinoid receptor CB-1 with an affinity around 8 micromolar. However, given oleamide's relatively low affinity for CB-1 and uncertainty about the concentration and biological role of oleamide in-vivo, it has been argued that it is premature to classify oleamide as an endocannabinoid. At larger doses oleamide can lower the body temperature of mice by about 2 degrees, with the effect lasting about two hours. The mechanism for this remains unknown.

Oleamide has been found to enhance **PPAR α** -dependent increase in doublecortin, a marker of neurogenesis in the hippocampus.

Oleamide is rapidly metabolized by fatty acid amide hydrolase (**FAAH**), the same enzyme that metabolizes anandamide [AEA]. It has been postulated that some effects of oleamide are caused by increased concentrations of AEA brought about through the inhibition of FAAH.

It has been claimed that oleamide increases the activity of choline acetyltransferase, an enzyme that is critical in the production of acetylcholine [ACh].

Other occurrences: Oleamide has been found in *Ziziphus jujuba*, also known as Jujube fruit. **פרי החוחובה**

Oleamide was found to be leaching out of polypropylene plastics in laboratory experiments, affecting experimental results. Since polypropylene is used in a wide number of food containers such as those for yogurt, the problem is being studied.

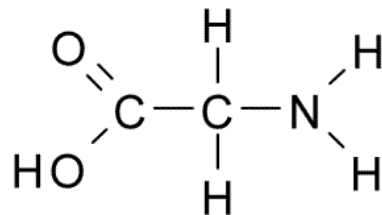
Oleamide is "one of the most frequent non-cannabinoid ingredients associated with "Spice" or "Nice Guy" products." Analysis of 44 products synthetic cannabinoid revealed oleamide in 7 of the products tested.

אוליאומיד נקשר לקולטנים האנדוקנבינואידים בזיקה גבוהה, מוריד טמפרטורת גוף בשתי מעלות צלזיוס, מרדים, מגביר את פעילות האנזים כולין אצטילטרנספראז שמייצר אצטילכולין, משפיע על הקולטן הנוקליארי PPAR,

ומפורק ע"י האנזים FAAH. יתכן שהשם הנכון למערכת האנדוקנבינואידית הוא "המערכת האוליאומידית".

השפעתו המרגיעה והמרדימה של האוליאומיד ופעילותו על קולטני CB1 - תועיל לצמצום עוצמת תסמיני הגמילה מ-THC.

10. מערכת הגליצין



גליצין (**Glycine**) היא אחת מ-20 חומצות האמינו הנפוצות בטבע. זוהי חומצת האמינו הפשוטה והקטנה ביותר; השייר שלה מורכב מאטום מימן בודד. שייר זה נחשב להידרופובי, אם כי ההידרופוביות שלו זניחה.

אטום הפחמן של הגליצין קשור לשני אטומי מימן בודדים, ולא לאחד כמו שאר חומצות האמינו, ולכן אין הוא נחשב לפחמן אלפא (שכן, פחמן אלפא אמור להיות קשור לארבע קבוצות כימיות שונות). כיוון שכך, גליצין איננה מולקולה כיראלית והיא לא מסוגלת להסיט מישור אור מקוטב (ובמילים אחרות: היא אינה מגלה פעילות אופטית), וזאת בניגוד לשאר חומצות האמינו שכן מסוגלות לעשות זאת.

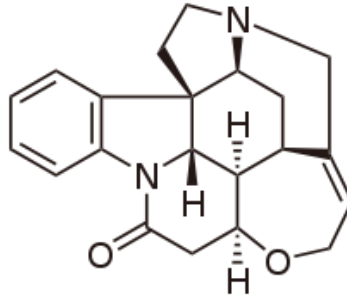
גליצין משמשת גם בתור ניורטרנסמיטר מעכב (אינהיביטורי) במערכת העצבים המרכזית, וגם בתור שליח עצבי מעורר מכיוון שהיא מאקטבת תהליכים אקסיטטוריים (מעוררים).

Glycine accomplishes several functions as a transmitter in the CNS. As an inhibitory NT, it participates in the processing of motor and sensory information that permits movement, vision, and audition. This action of glycine is mediated by the strychnine-sensitive glycine receptor, whose activation produces inhibitory post-synaptic potentials. In some areas of the CNS, glycine seems to be co-released with GABA, the main inhibitory amino acid NT. In addition, glycine modulates excitatory neurotransmission by potentiating the action of glutamate at N-methyl-D-aspartate (**NMDA**) receptors. It is believed that the termination of the different synaptic actions of glycine is produced by rapid re-uptake

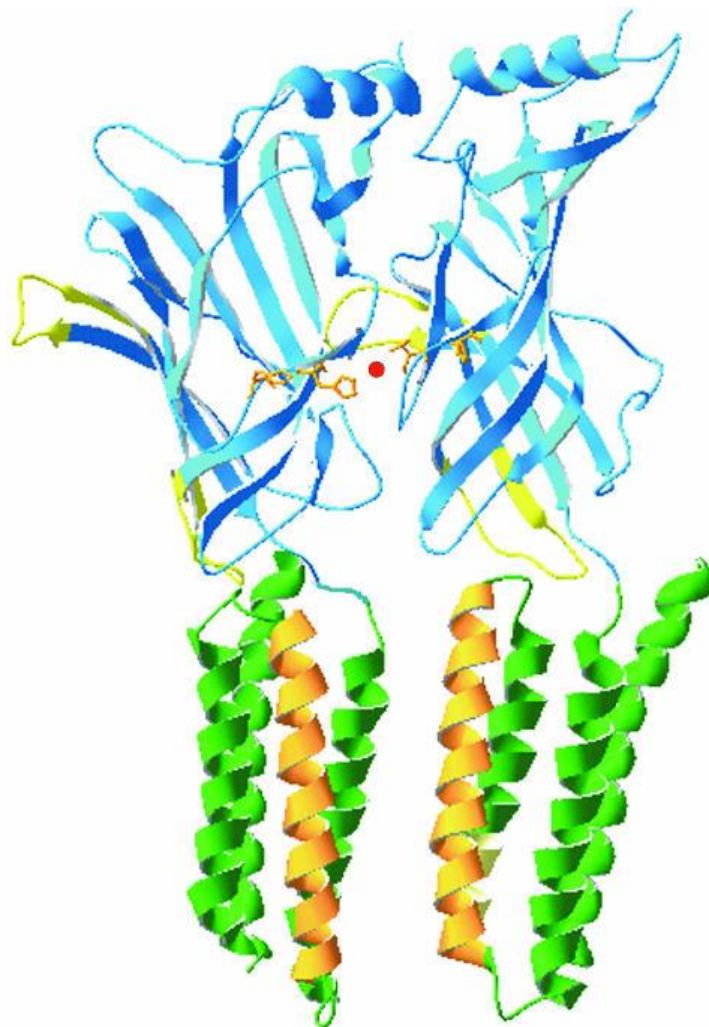
through two sodium-and-chloride-coupled transporters, **GLYT1** and **GLYT2**, located in the plasma membrane of glial cells or pre-synaptic terminals, respectively. Glycine transporters may become major targets for therapeutic of pathological alterations in synaptic function.

Amino acids that act as chemical NTs do not come any simpler in terms of structure than glycine. It is approximately 40 years since Aprison & Werman (1965) noted that the concentration of glycine in the spinal cord tissue is far higher than elsewhere in the brain and, because of this, it may have a role as a NT. The levels of glycine were highest in the ventral horn, the location for spinal interneuronal terminals and the destruction of interneurons by **anoxia** correlated with a fall in tissue glycine levels, suggesting that the interneurons may be the repository of stored glycine. These seminal neurochemical investigations were later supported by early electrophysiological studies. These studies used the techniques of extracellular recording and the microionophoretic application of drugs to in vivo preparations. In applying glycine to spinal neurons, both Curtis & Watkins (1960) and Werman et al. (1967) reported that the action of potential firing in such cells was reduced by glycine. To add to the growing evidence of glycine as a transmitter molecule, Shank & Aprison (1970) demonstrated that glycine could be synthesized by neurons and later Hopkin & Neal (1970) were the first to demonstrate the release of this amino acid after applying stimulation. Once released, and having dissociated from the postsynaptic glycine receptors, glycine was sequestered and taken back into cells by Na⁺-dependent high-affinity transporters.

Thus, glycine fulfilled many of the seminal criteria laid down by Werman (1966) before a substance could be accepted as a bone fide NT molecule: namely, its concentration at the appropriate location in the nervous system, its ability to be released following stimulation and the presence of a mechanism to stop or limit transmission after release, that is, a transporter in the example of glycine. Werman noted that other criteria were also of importance, and this included the presence of receptors that are sensitive to glycine and the ability of other ligands to antagonize the action of glycine at its receptor. Regarding demonstrating the antagonism of glycine at its receptor, the naturally occurring convulsant alkaloid **strychnine** has proved very valuable.



Studies revealed that **strychnine** was relatively selective for glycine, but at higher concentrations it could also inhibit the action of GABA. Nevertheless, the one seminal finding that was to open this field came from the realization that 3H-strychnine could bind irreversibly and photochemically label the glycine receptor if it was exposed to UV light (photoaffinity labelling). This discovery made it possible for the first time to consider biochemically isolating the glycine receptor.



The glycine receptor. This diagram shows two juxtapsed $\alpha 1$ subunits of the glycine receptor based on a homology model with the acetylcholine-

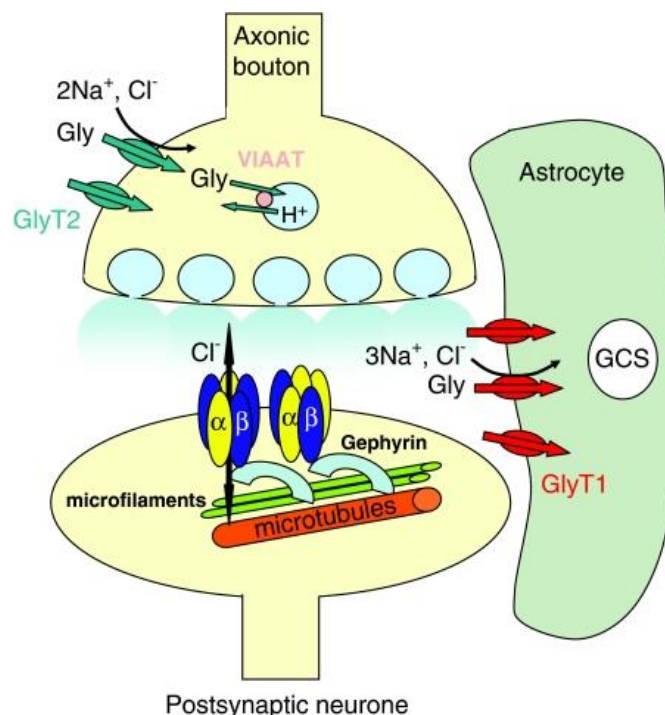
binding protein and the TM domains taken from the nicotinic acetylcholine receptor. The N-terminal domains are shown in blue with the Cys loops depicted in yellow. The TM domains TM1, 3 and 4 are shown in green and the ion channel lining TM2 is shown in orange. The model illustrates the position of histidines 107 and 109 (orange) and their ability to coordinate a **Zn²⁺** ion (**red**) at the interface between two adjacent α 1 subunits.

The glycine receptor: neurochemistry and molecular biology

The ability of the antagonist strychnine to bind irreversibly after UV irradiation enabled Betz and colleagues to start a seminal series of experiments, culminating in the isolation of the receptor on an affinity matrix containing 2-amino-strychnine-agarose. Three polypeptides were isolated as a result with masses, 48, 58 and 93 kDa. Strychnine seemed to bind irreversibly to the 48 kDa peptide, subsequently termed α , and this incorporation was blocked by glycine, which suggested that there should be some overlap in the respective binding sites for the agonist and antagonist. The 58 kDa polypeptide was less affected by strychnine (designated as β) and both α and β peptides were considered necessary building blocks for forming the glycine receptor. In comparison, the larger 93 kDa polypeptide was regarded as a peripheral protein, probably cytoplasmic in origin, which we have now come to know as the structural protein, **gephyrin**. Gephyrin has also been associated quite closely with the GABA_A receptor in recent years. During this period in the early 1980s, we achieved the first functional isolation and expression of a glycine receptor outside the CNS by the injection of poly(A)-mRNA, prepared from brain tissue, into the *Xenopus laevis* oocyte heterologous expression system. These heterologously expressed receptors exhibited all the expected properties of neuronal glycine receptors, including their sensitivity to the antagonist strychnine.

The isolation of the receptor polypeptides enabled sufficient peptide sequencing to be achieved on the isolated receptors, eventually allowing oligonucleotide probes to be constructed for the subsequent isolation of cDNA clones. These clones were found to encode for the entire 48 kDa polypeptide. Interestingly, by comparing primary amino-acid sequences and presumed **transmembrane (TM)** topologies, the glycine receptor polypeptide shared many of the features of the **nicotinic acetylcholine**

receptor (nAChR) subunits. On this basis, the 'ligand-gated ion channel superfamily' was born. These features included the now classical TM signatures of these receptors: a large external N-terminus and much shorter external C-terminus; four TM domains, with the integral glycine ion channel being lined by hydrophilic residues associated with the TM2 domain; the prospect of at least two, and for glycine probably four, external cysteine residues engaging in disulphide bridge formation and a large intracellular region between TM3 and TM4 that is a substrate for phosphorylation by numerous protein kinases such as cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C, as well as being important for receptor anchoring at the glycinergic synapse and trafficking into and out of the cell surface membrane. A few years were to elapse before the cDNA for another part of the receptor was cloned and named the β polypeptide. This subunit, although larger, has a TM topology like the α subunit. A combined biochemical approach, using receptor subunit crosslinking, electrophoresis, antibody binding and sucrose sedimentation, was used to strongly suggest that the mature glycine receptor was a pentamer. This approach was also used to suggest that the stoichiometry of glycine receptors was $3\alpha : 2\beta$ subunits, which held its position for some years until recently when studies using tandem glycine receptor cDNA constructs have placed greater emphasis on the β subunit, suggesting that the stoichiometry should now be revised to include $2\alpha : 3\beta$.



The glycinergic synapse. Schematic representation of a typical glycinergic synapse. The glycine receptors are shown as pentamers of stoichiometry $3\alpha : 2\beta$ and also the more recent preferred stoichiometry of $2\alpha : 3\beta$. The receptors are anchored via the β subunits to gephyrin and thus to the microfilaments and microtubules. Presynaptic glycine is packaged into vesicles via the vesicular inhibitory amino-acid transporter (**VIAAT**) before release. After dissociation from the receptor, either of two discretely localized glycine transporters (**GlyT1** or **2**) sequester the glycine, which can then be re-packaged into synaptic vesicles or hydrolyzed via the glycine cleavage system (**GCS**).

Exactly as for the GABA_A receptor, following the primary cloning of the receptor cDNAs, subsequent molecular cloning studies revealed several subunit isoforms. However, by contrast to GABA receptors, the level of subunit variation is rather modest. To date, there are four α subunits ($\alpha 1$ – $\alpha 4$), but still just one β subunit. Further diversity in subunit structure is generated by alternative splicing of the receptor RNAs, yielding two forms of the $\alpha 1$ (denoted as **$\alpha 1$** and **$\alpha 1$ ins**), $\alpha 2$ (**$\alpha 2A$** and **$\alpha 2B$**) and $\alpha 3$ (**$\alpha 3S$** and **$\alpha 3L$**) subunits. Although potential diversity may exist for the β subunit, one of the β variants noted in human cells is lacking exon 8 and therefore probably not expressed. The glycine receptor-anchoring protein, gephyrin, has proved even more complicated with multiple gephyrin transcripts detected, which may have implications for the interaction of this molecule with many other structural proteins and biochemical processes. Moreover, gephyrin variants have also been noted outside the nervous system, for example, in the liver, heart and muscle.

In respect of the potential glycine receptor heterogeneity that can arise from four α subunits and a single β subunit, can anything be said about where and at what time do these receptor subunits appear in the nervous system? A long-held consensus view is that, regarding immature (embryonic and neonatal) spinal neurons, the $\alpha 2$ subunit is the abundant isoform (transcripts are found across the CNS), and is most likely expressed as a homomeric receptor, while $\alpha 1$ subunits appear to dominate in older more mature neurons (particularly evident in the spinal cord and brainstem), but now expressed as a heteromer in association with the β subunit. This developmental switch is operative during early postnatal life, being completed at around day 20. Inevitably,

such a changeover will cause the coexistence of various glycine receptor isoforms and, in more recent work, there is evidence that the $\alpha 2$ subunit may not simply disappear as originally thought, but be expressed long into adult life, particularly in the auditory brainstem and retina. By contrast, both the $\alpha 3$ and $\alpha 4$ glycine receptor subunits are considered as relatively minor subunits compared to $\alpha 1$ and $\alpha 2$. The $\alpha 3$ subunit is expressed in mature neurons with an expression pattern that mirrors that observed for $\alpha 1$ glycine subunit, but only weaker. Significantly, in trying to determine the physiological role of selected glycine receptor subunits, ablation of $\alpha 3$ in the spinal cord indicated that it played a pivotal role in prostaglandin-mediated inflammatory pain transmission in the spinal cord dorsal horn. The $\alpha 4$ subunit is quite rare and can be found in and outside the nervous system. Curiously, the β subunits are quite widely expressed across the nervous system and this pattern of expression does not precisely correlate with α subunit expression, suggesting that the β subunit may have other roles since by itself it is incapable of forming homomeric glycine receptors.

There are many parallels between the development of the glycine receptor field and that for the GABA receptors. However, one point of divergence is that to date, the glycine receptor is an unusual member of the Cys loop ligand-gated ion channel family in not having any glycine receptor counterpart in the metabotropic receptor families. Thus, all signaling via glycine proceeds via the ionotropic receptor, and, of course, via its other main activity as a co-agonist at the NMDA receptor. Curiously, however, given the lack of any direct link to G-protein-coupled signal pathways, glycine receptors can be modulated by G protein $\beta\gamma$ subunits, which increase glycine potency and increase the duration of glycinergic synaptic currents. This is thought to proceed via a direct interaction with the glycine receptor $\alpha 1$ subunit, but this modulation, via G protein $\beta\gamma$ subunits, does not occur at the GABAA receptor.

Inhibitory synapses

Given the diversity in glycine receptor structure, what subunits are we likely to find expressed next to glycine-releasing presynaptic nerve terminals in the spinal cord and brainstem? If $\alpha 2$ subunits predominate in embryonic neurons, can they participate in inhibitory transmission? To be effective, NT receptors need to be anchored in the postsynaptic

membrane opposite nerve terminals releasing the appropriate NT. For α subunit homomeric glycine receptors, it seems unlikely that they will be sequestered at synapses unless they co-assemble with β subunits which are vital for linking to gephyrin. In addition, the activation of these homomeric $\alpha 2$ receptors is rather slow, not in keeping with rapid transmission at these synapses. So, for the $\alpha 2$ homomers, it seems likely that they are probably extrasynaptic, being activated by basal levels of glycine, and may be instrumental in neuronal development, whereas those $\alpha 2$ subunits that are assembled with β subunits could be sequestered by gephyrin and have a synaptic location. At later stages of development, glycine receptor subunits exhibiting faster kinetics (e.g., $\alpha 1$) are probably dominant at the glycinergic inhibitory synapse and there is also the possibility of mixed α subunit receptors which could affect the onset and duration of **miniature inhibitory postsynaptic currents mIPSCs**. The diversity of glycinergic synapses is further demonstrated by the fact that some synapses can corelease both glycine and GABA from the same axon terminals, causing the activation of the appropriate glycine and GABAA receptors.

Molecular pharmacology

The glycine receptor has a very modest pharmacological profile compared to its main comparator, the GABAA receptor. This profile remains largely unaffected whether one considers α subunit glycine receptor homomers, or $\alpha\beta$ subunit heteromers. Generally, the pharmacology of glycine receptors can be subdivided into essentially a series of agonists, a few antagonists and modulators. In stark contrast to the GABAA receptor, there are not currently available therapeutically useful ligands that act at the glycine receptor despite its pivotal role in providing inhibition in the spinal cord and brainstem. Glycine receptors can be activated by glycine > β -alanine > **taurine**, in this approximate potency order, with the latter two agonists often being regarded as partial agonists, although this conclusion can depend on the cell type. In terms of inhibition, **strychnine** is the most potent and selective competitive glycine receptor **antagonist** and is used as a diagnostic indicator of the involvement of glycine receptors in physiological processes. **Picrotoxin**, which is also used as a GABAA receptor antagonist, will also inhibit glycine receptor activation, most likely by interfering in an allosteric manner with operation of the glycine receptor

ion channel. Interestingly, picrotoxin appears to be able to distinguish between homomeric and heteromeric glycine receptors, being far more potent on the homomeric receptors. It is therefore a very useful detector of the presence of heteromeric glycine receptors. Three other inhibitors of note are pregnenolone sulphate, tropisetron and **colchicines**. These antagonists are not selective for the glycine receptor but can be used as indicators to distinguish between some subtypes of the glycine receptor. For example, the neuro-steroid **pregnenolone sulphate** is marginally more potent on $\alpha 1$ than $\alpha 2$ receptors, but if the β subunit is included the potency is reduced at $\alpha 2\beta$ but hardly affected at $\alpha 1\beta$ receptors.

For **tropisetron**, the potency is reduced at $\alpha 1$ compared to $\alpha 2$, but is increased slightly at both receptors on co-expression of the β subunit. Finally, colchicine is approximately five-fold more potent at $\alpha 2$ receptors compared to $\alpha 1$. These small differences can be experimentally important for a class of receptor that is not noted for its subtype-selective probes.

One of the most interesting allosteric modulators is the divalent cation **Zn²⁺**. At low nanomolar concentrations, Zn²⁺ potentiates the action of glycine, while at higher micromolar concentrations it acts as an inhibitor. This dual role is potentially important given that Zn²⁺ is a naturally occurring cation in the brain and spinal cord and can be released during physiological stimulation. Moreover, the low concentrations of Zn²⁺ that are required to cause potentiation are predicted to be easily achieved by basal release of Zn²⁺, such that some receptors might be tonically modulated by this cation. Structure–function studies have subsequently revealed that Zn²⁺ is probably binding to discrete sites on the receptor to exert these two roles. The inhibitory site has now been located to two histidine residues that form a bridge between two α subunits. A dual regulation of glycine receptor function is also evident with some other ligands which have been discovered to allosterically inhibit responses activated by low glycine concentrations (<15 μM) and potentiate glycine receptor function at higher glycine concentrations (100 μM). These include **dideoxyforskolin** and **tamoxifen**. Furthermore, a selection of modulators is also known to potentiate receptor function, including some general anesthetic agents (inhalational and intravenous) and ethanol and selected alcohols. One final example of the pharmacology of glycine receptors which is quite helpful experimentally concerns the

interaction of the **5-HT₃** antagonist **tropisetron**. It has variable effects on receptor function, which appear dependent upon the receptor subunit composition and the concentrations of the tropisetron and glycine that are used. These results suggest that it should be quite possible to design subtype-selective probes for the glycine receptor, which may prove to be of therapeutic significance.

Glycine receptors and disease

Despite the lack of any useful therapeutic ligands for the glycine receptor, there is a considerable amount of evidence suggesting that mutations in the receptor play pivotal roles in several diseases concerning motor control. These disorders are often characterized by intense muscle contraction/tone (hypertonia) and normally associated with an exaggerated startle reflex, which leads to the hypertonia. Three naturally occurring mutations in the glycine receptors give rise to the phenotypes known as spastic, spasmodic and oscillator. The spastic mice seemingly lack enough cell surface functional glycine receptors due to disruption in the production of β subunit mRNA. By contrast, the spasmodic mice demonstrate a phenotype that is characterized by a startle reflex to sudden acoustic stimuli. A single mutation (single nucleotide polymorphism [**SNP**]) A52S is sufficient to cause this effect and effectively lowers the potency of glycine at these receptors, making them less efficient as inhibitory receptors. The third mutation, known as oscillator, exhibits rapid, repetitive shaking, eventually leading to a form of rigor. This phenotype has been associated with the drastic loss of adult glycine receptors following the deletion of the large intracellular domain in α 1 subunits between TM3 and TM4 and the loss of TM4 itself.

Regarding humans, the rare but potentially fatal disorder of hyperekplexia or human startle disease also involves the mutation of glycine receptors. Essentially, the disorder presents as a severe muscle rigidity which is initiated by abrupt stimuli that can take various forms, including light, sound or physical contact. The muscle contraction that results impedes ambulation and can also lead to postural instability. Molecular genetics studies have enabled many mutations in the α 1 subunit TM1–TM2 linker, TM2 itself and the TM2–TM3 linker to be implicated as the underlying causes of hyperekplexia. Curiously, no hyperekplexia mutations have been detected in human α 2 or α 3

subunits to date. The mutations have various effects that range from reducing the sensitivity of the receptor to glycine, to reducing the single-channel current or the number of functional receptors in the cell membrane. Sometimes single mutations may cause no phenotype, but when they are combined in one individual, they reduce receptor expression. A combined mutation in the β subunit has also been reported that reduces the $\alpha 1\beta$ glycine receptor sensitivity to glycine, giving rise to a hyperekplexia phenotype. Generally, taking all these observations into consideration, the reduced sensitivity to glycine and the reduced numbers of glycine receptors all contribute to the main effect of decreasing the amplitude of glycine-activated currents. Therefore, the dysfunction of other proteins associated with the glycinergic synapse, which impact on the concentration of glycine in the synapse, could have consequences for the expression of **hyperekplexia**. It is therefore not surprising that mutations in gephyrin can cause hyperekplexia and the ablation of the glycine transporter (GlyT2) also produces a hyperekplexia phenotype because this transporter is required to sequester glycine for future release at inhibitory synapses.

Hyperekplexia ("exaggerated surprise") is a very rare neurologic disorder, classically characterized by a pronounced **startle responses** to tactile or acoustic stimuli and an ensuing period of hypertonia. The hypertonia may be predominantly truncal, attenuated during sleep, or less prominent after one year of age.

Classic hyperekplexia is caused by genetic mutations in several different genes, all of which play an important role in glycine neurotransmission. Glycine is used by the CNS as an inhibitory NT. Hyperekplexia is generally classified as a genetic disease; some disorders can mimic the exaggerated startle of hyperekplexia. Other signs and symptoms of hyperekplexia may include episodic neonatal apnea, excessive movement during sleep and the head-retraction reflex. The link to some cases of Sudden Infant Death remains controversial. The most used effective treatment is **clonazepam**, which leads to the increased efficacy of another inhibitory NT, GABA. There are anecdotal reports of the use of levetiracetam in genetic and acquired hyperekplexia. During attacks of hypertonia and apnea, the limbs and head may be forcibly manipulated towards the trunk in order to resolve the symptoms. This is referred to as the "Vigevano maneuver".

Cannabinoid potentiation of glycine receptors contributes to cannabis-induced analgesia.

Wei Xiong 1, Kejun Cheng, Tanxing Cui, Grzegorz Godlewski, Kenner C Rice, Yan Xu, Li Zhang.

Nat Chem Biol. May **2011**;7(5):296-303.

Cannabinoids enhance the function of glycine receptors (**GlyRs**). However, little is known about the mechanisms and behavioral implication of cannabinoid-GlyR interaction. Using mutagenesis and NMR analysis, we have identified a serine at 296 in the GlyR protein critical for the potentiation of I(Gly) by $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol (THC), a major psychoactive component of marijuana. The polarity of the amino acid residue at 296 and the hydroxyl groups of THC's molecule are critical for THC potentiation. Removal of the hydroxyl groups of THC results in a compound that does not affect I(Gly) when applied alone but selectively antagonizes cannabinoid-induced potentiating effect on I(Gly) and analgesic effect in a tail-flick test in mice. The cannabinoid-induced analgesia is absent in mice lacking $\alpha 3$ GlyRs but not in those lacking CB1 and CB2 receptors. These findings reveal a new mechanism underlying cannabinoid potentiation of GlyRs, which could contribute to some of the cannabis-induced analgesic and therapeutic effects.

Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors.

Wei Xiong 1, Tanxing Cui, Kejun Cheng, Fei Yang, Shao-Rui Chen, Dan Willenbring, Yun Guan, Hui-Lin Pan, Ke Ren, Yan Xu, Li Zhang

J Exp Med. Jun 4, **2012** ;209(6):1121-34.

Certain types of nonpsychoactive cannabinoids can potentiate glycine receptors (**GlyRs**), an important target for nociceptive regulation at the spinal level. However, little is known about the potential and mechanism of glycinergic cannabinoids for chronic pain treatment. We report that systemic and intrathecal administration of cannabidiol (**CBD**), a major nonpsychoactive component of marijuana, and its modified derivatives significantly suppress chronic inflammatory and neuropathic pain without causing apparent analgesic tolerance in rodents. The

cannabinoids significantly potentiate glycine currents in dorsal horn neurons in rat spinal cord slices. The analgesic potency of 11 structurally similar cannabinoids is positively correlated with cannabinoid potentiation of the **$\alpha 3$ GlyRs**. In contrast, the cannabinoid analgesia is neither correlated with their binding affinity for CB1 and CB2 receptors nor with their psychoactive side effects. NMR analysis reveals a direct interaction between CBD and **S296** in the third transmembrane [TM] domain of purified $\alpha 3$ GlyR. The cannabinoid-induced analgesic effect is absent in mice lacking the $\alpha 3$ GlyRs. Our findings suggest that the $\alpha 3$ GlyRs mediate glycinergic cannabinoid-induced suppression of chronic pain. These cannabinoids may represent a novel class of therapeutic agents for the treatment of chronic pain and other diseases involving GlyR dysfunction.

Structural basis for cannabinoid-induced potentiation of alpha1-glycine receptors in lipid nanodiscs.

Arvind Kumar, Kayla Kindig, Shanlin Rao, Afroditi-Maria Zaki, Sandip Basak, Mark S. P. Sansom, Philip C. Biggin & Sudha Chakrapani

Nature Communications volume 13, Article number: 4862 (2022)

Nociception and motor coordination are critically governed by **glycine receptor** (GlyR) function at inhibitory synapses. Consequentially, GlyRs are attractive targets in the management of chronic pain and in the treatment of several neurological disorders. High-resolution mechanistic details of GlyR function and its modulation are just emerging.

While it has been known that cannabinoids such as $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (**THC**), the principal psychoactive constituent in marijuana, potentiate GlyR in the therapeutically relevant concentration range, the molecular mechanism underlying this effect is still not understood. Here, we present Cryo-EM structures of full-length GlyR reconstituted into lipid nanodisc in complex with THC under varying concentrations of glycine. The GlyR-THC complexes are captured in multiple conformational states that reveal the basis for THC-mediated potentiation, manifested as different extents of opening at the level of the channel pore. Taken together, these structural findings, combined with molecular dynamics simulations and functional analysis, provide

insights into the potential THC binding site and the allosteric coupling to the channel pore.

Studies show that enhancing the spinal glycinergic tone through inhibition of glycine reuptake and positive allosteric modulation of GlyRs suppresses nociceptive signaling and alleviates chronic pain.

GlyRs belong to the large superfamily of **pentameric ligand-gated ion channels (pLGIC)** that also includes the nicotinic acetylcholine receptors (**nAChR**), serotonin-3-receptors (**5-HT3R**), and γ -aminobutyric acid-A-receptors (**GABAAR**).

Our mechanistic understanding of pLGIC function has tremendously increased in the light of high-resolution structural information of the channel in multiple functional states and in complex with several modulators. In recent years, several studies have elucidated the structure of homomeric GlyRs in the presence of agonists, partial agonists, and antagonists, which provide a high-resolution structural view of gating mechanisms in these channels. GlyRs share a conserved architecture as other members of pLGIC, with each subunit consisting of an **extracellular domain (ECD)** - a twisted β -sheet of ten strands, a **transmembrane domain (TMD)** - a four α -helical bundle, and an **intracellular domain (ICD)** - a primarily unstructured region between the third and fourth TM helices. Binding of glycine in the ECD triggers a conformational change across the three domains, leading to channel opening and then eventually **desensitization**, involving distinct gates within the TMD (Fig. 1a below).

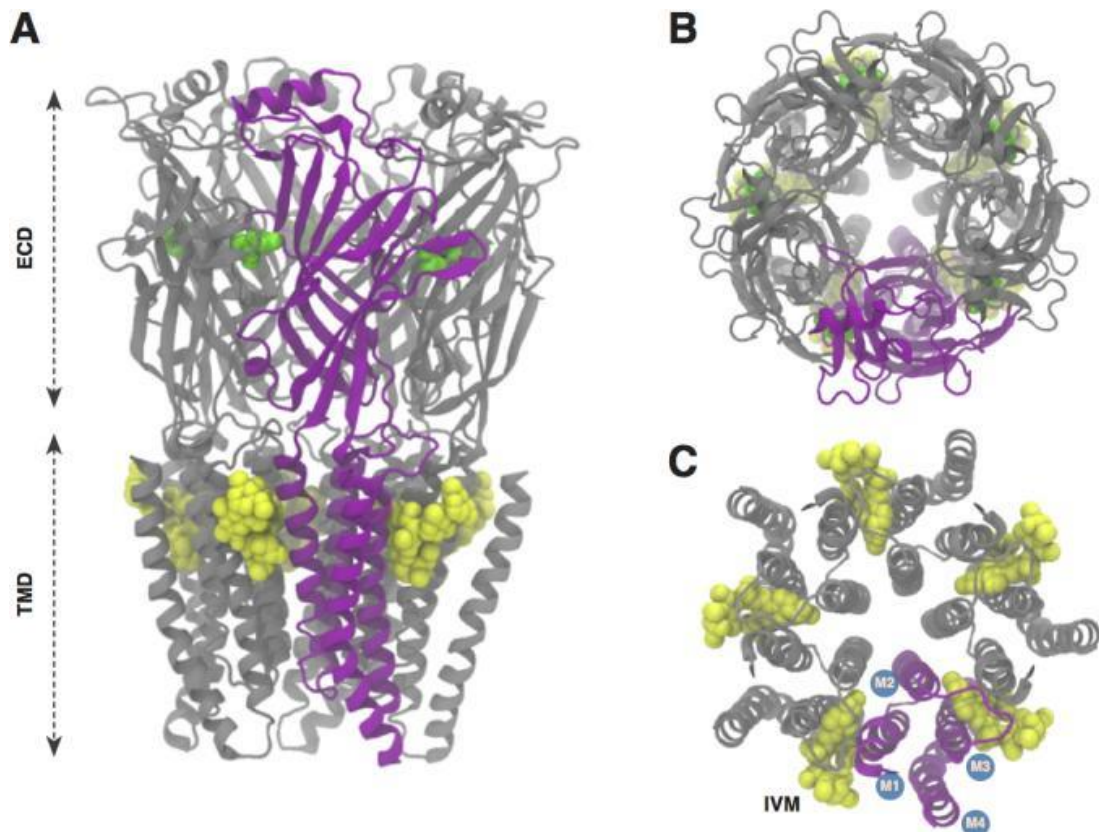
The sequence of molecular events underlying channel gating is modulated by both endogenous and exogenous ligands including several drugs of abuse. Several of these modulators bind to conserved pockets within the TMD.

Pentameric ligand-gated ion channels (pLGICs) conduct upon the binding of an agonist and are fundamental to neurotransmission. New insights into the complex mechanisms underlying pLGIC gating, ion selectivity, and modulation have recently been gained via a series of crystal structures in prokaryotes and *C. elegans*, as well as computational studies relying on these structures. Here we review contributions from a variety of computational approaches, including normal mode analysis,

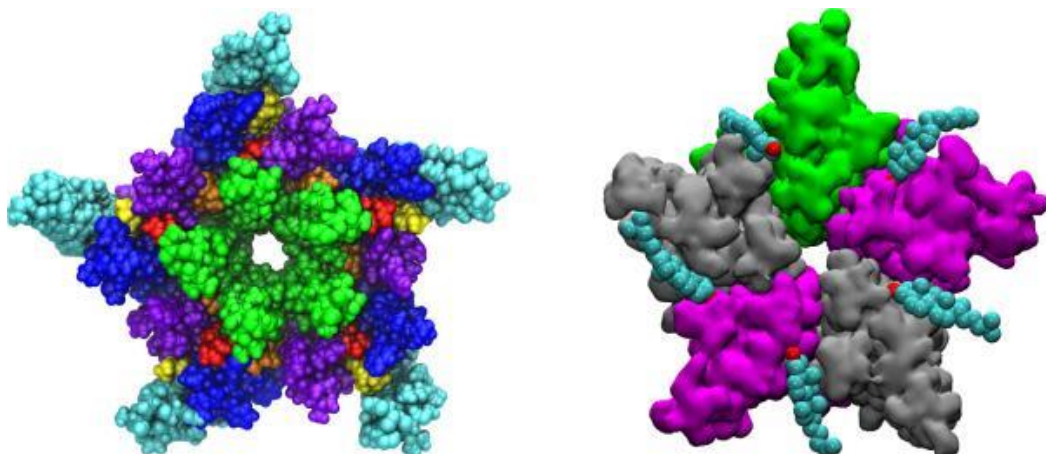
automated docking, and fully atomistic molecular dynamics simulation. Examples from our own research, particularly concerning interactions with general anesthetics and lipids, are used to illustrate predictive results complementary to crystallographic studies.

Pentameric ligand-gated ion channels (pLGIC) are a family of integral membrane proteins that increase their permeability to certain ions upon agonist binding. pLGICs can be found in many organisms from bacteria to complex vertebrates; in humans, pLGICs serve as NT receptors and are abundant in many locations including central and peripheral nervous systems and neuromuscular junctions. They can be either excitatory (**cationic**) such as the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) and serotonin receptor (5HT3-R) or inhibitory (**anionic**) as in γ -aminobutyric acid receptor type A receptor (GABAA-R), glutamate-gated chloride receptor (GluCl) and glycine receptor (Gly-R). Dysfunctional pLGICs have been implicated in serious diseases and conditions such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, schizophrenia, myasthenia gravis, smoking addiction and alcohol dependence. They are also likely targets of numerous drugs, including nicotine, alcohol, anesthetics and benzodiazepines.

Because of their significance and complexity, there have been extensive experimental, theoretical and computational efforts in the community over the past 30 years to unravel the structural and functional mysteries of pLGICs. These efforts have tremendously improved our understanding of these channels and have been summarized in several excellent reviews. In particular, the availability of atomic structures for several pLGICs has provided an unprecedented opportunity for many fields, including computational biophysics, to identify molecular mechanisms involved in the pLGIC function and modulation.



The general structure of pentameric ligand-gated ion channels. A) View along the axis perpendicular to the membrane, based on GluCl, showing the ECD and TMD, with a single subunit shown in purple. The agonists ivermectin and glutamate are shown in yellow and green respectively B) View from the extracellular domain, looking toward the membrane. C) View of the transmembrane domain, looking toward the membrane from the extracellular domain, with the M1-M4 helices labeled.



Potential embedded sites for cholesterol on **nAChR** (left) and **GABA(A)r** (right). Left: nAChR is colored by helix (purple-M1, green-M2, blue-M3, cyan - M4) with cholesterol in proposed sites A (yellow), B (orange) and C

(red). Right: Cholesterol (colored by name) orientations after 200 ns of simulation of a GABA(A)r-cholesterol complex, with GABA(A)r colored by subunit (γ - green, α -purple, β -silver).

ה-THC משפעל קולטני גליצין בסינפסות מעכבות (מרגיעות) במוח.

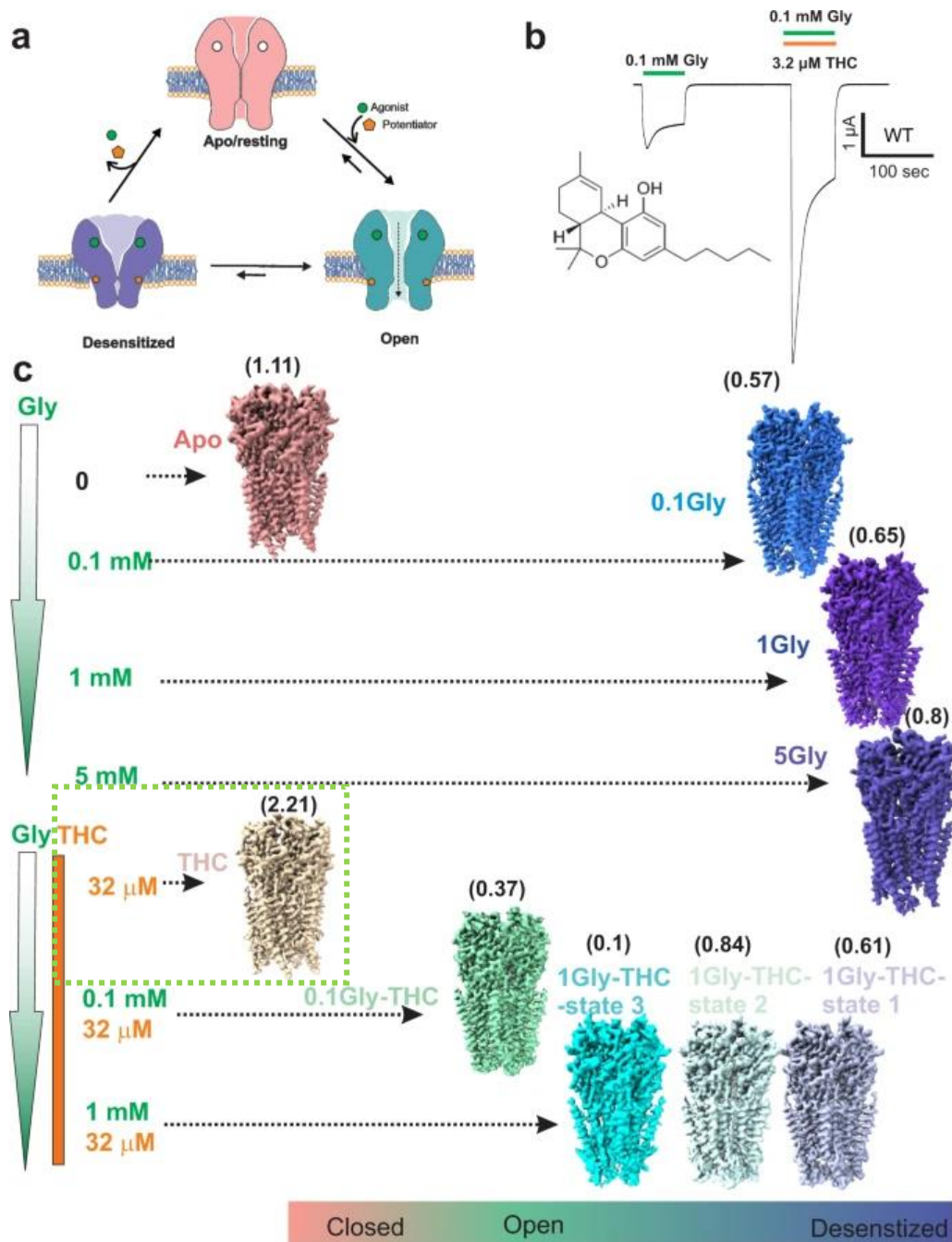
מחקר עדכני הוכיח שהמולקולה נקשרת לקולטן הזה, גורמת לשינויים מבניים ופתיחת תעלות יונים.

מולקולת ה-THC נקשרת לאתר אלוסטרי (אחר {השונה מאתר קשירת הגליצין}) על-פני הקולטן לגליצין.

תעלות יוניות פנטמריות (מורכבות מארבע תת-יחידות) הקושרות ליגנד מצויות במערכת העצבים המרכזית וההיקפית. הן יכולות להיות מעוררות ומעבירות קטיונים בקולטן אצטילכולין ניקוטיני ובקולטן סרוטונין מטיפוס 3 או מרגיעות ומעבירות אניון בקולטני גאבא מטיפוס A ובקולטני גלוטמט מעבירי כלור.

במהלך ההתנזרות מקנביס, נגרמת ירידה חדה בפעילות קולטני הגליצין במוח וחלים שינויים במעבר של קטיונים (יונים טעונים חיובית) ואניונים (יונים טעונים שלילית) דרך תעלות יונים שונות.

הטיפול בתסמיני הגמילה מ-THC יתמקד בהפעלת תעלות היונים.



a. Schematic representation of GlyR gating involving transitions from the Apo (resting) to glycine-bound, open and desensitized conformations. **B.** TEVC recording of GlyR currents activated by 0.1 mM glycine, and with co-application of 3.2 μM Δ9-tetrahydrocannabinol (THC). Chemical structure of THC. **C.** Cryo-EM 3D reconstructions of various GlyR conformations captured as a function of THC and Gly concentrations. A heuristic score is provided in parenthesis alongside each structure. A cut-off value of $\Sigma d > 0.55$ is used for predicting a non-conductive conformation. GlyR-Apo and GlyR-5gly were previously reported.

GlyR **allosteric modulators** are a large pool of chemically diverse small molecules that include neurosteroids, cannabinoids, general anesthetics, metal ions, and toxins. Apart from the AM-3607-allosteric modulation site discovered in the ECD of GlyR22, the TMD of pLGICs represents a hotspot for modulation of channel function by various modulators such as ivermectin, alcohols, neurosteroids, and general anesthetics. Endocannabinoids [eCBs] and phytocannabinoids [pCBs] are being looked upon as excellent starting scaffolds for designing lead molecules with subunit-specific effects. The *Cannabis sativa* plant, when used in adjunct with epilepsy medication, has been shown to be effective in reducing the frequency of seizures in some patients. The main active ingredients of cannabis (or pCBs) are Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (**THC**) and cannabidiol (**CBD**). While THC is responsible for producing the most subjective effects of cannabis, CBD lacks the psychoactivity of THC. Although the primary effects of cannabinoids are induced through activation of cannabinoid type 1 and type 2 receptors (CB1 and CB2), several cellular and behavioral effects have been shown to extend beyond these G-protein coupled receptors [GPCRs]. Recent studies have implicated GlyRs as an important direct target for cannabinoids (both endogenous eCBs and exogenous pCBs) in the central and peripheral nervous systems in regulating neuromotor activity and pain. In addition, rescue of cocaine-induced seizures by cannabinoids has been shown to be mediated through potentiating GlyR function (**independent of CB receptors**). It is noteworthy that cannabinoid-induced analgesia is absent in mice lacking GlyR α 3 but not in mice lacking CB1 and CB2 receptors. THC has been shown to directly potentiate GlyR currents in clinically relevant concentration ranges in both α 1 and α 3 GlyRs, the predominant α subunits in adult GlyRs (Fig. **1b**).

While high-resolution structural information is now available for allosteric modulation of pLGIC by alcohols, neurosteroids, anesthetics, benzodiazepines, and ivermectin, little is known about cannabinoid modulation. One of the main challenges to using cannabinoids for further drug development is our limited understanding of the drug-binding site, drug-receptor interactions, and mechanism by which allosteric effects are exerted across various functional domains of the channels. The first structural evidence for direct interaction of GlyR with THC came from high-resolution NMR studies of GlyR α 1 TMD, where they

identified a potential binding site for cannabinoids in a pocket lined by M3 and M4, in the vicinity of a serine residue in the middle of M3 (position **Ser324** in human GlyR α 1). Resonance peaks corresponding to this position showed notable differences in the absence and presence of THC. In NMR titration and NOESY experiments, intramolecular cross peaks were observed between cannabidiol (**CBD**) and human GlyR α 3 (equivalent position is **Ser329**), implicating a direct interaction of GlyRs with cannabinoids. These results, combined with mutagenesis and functional analysis in cells and animal models, established that this serine position is critical for cannabinoid modulation. However, it remains unclear if the THC effect is exerted directly through binding to the serine sidechain or through an allosteric effect involving this position. Furthermore, the resonances of the rest of the TMD did not reveal any shifts, leaving the mechanism underlying THC potentiation still unknown.

Here we investigate the molecular details of THC-GlyR interactions and probe the conformational rearrangements underlying allosteric potentiation by THC, using single particle cryo-electron microscopy (Cryo-EM) analysis of zebrafish homomeric GlyR α 1 (referred to as GlyR) reconstituted in lipid-nanodiscs. The GlyR sample in complex with THC (32 μ M) was imaged under various glycine concentrations. These structures, captured in multiple conformational states, reveal the molecular details of **THC-binding pocket** interactions and systematic **conformational changes** associated with THC binding. Molecular dynamics simulations were used to assess the conductance state of the various conformations and stability of the THC-binding pose. Combined with mutagenesis and electrophysiology, these findings elucidate the molecular basis for THC potentiation in GlyR.

Chronic pain is a pathological phenomenon that poses a major health crisis affecting a significant portion of the adult population. Current pain management strategies, while better suited for acute pain, poorly serve patients with chronic pain, who in many cases are refractory to currently available analgesics. The GlyRs' therapeutic potential as a pain target has not been fully harnessed since compounds specific for GlyRs are yet to be developed. In recent years, high-resolution structural studies of homomeric and heteromeric GlyRs have furthered our molecular understanding of gating and modulation in these channels. Capitalizing on these advancements, in the present study, we explored the structural

basis for THC potentiation of GlyR function. Here we present several structures of GlyR in complex with varying concentrations of glycine and THC that reveal GlyR-THC interactions and the range of conformational changes associated with positive allosteric modulation. Particularly, we show that THC binds in a lipid-exposed pocket at the interface of M3 and M4 helices, and is physically coupled, via a network of aromatic residues, to the M1-M2 linker and the Pro-2' which constitute the desensitization machinery. Consistent with the previous studies, the binding site for THC was in the vicinity of **S320**. Structural changes at several positions further away from the THC binding pocket and into the intrasubunit cavity showed side-chain reorientation in the 0.1Gly-THC structure in comparison to the 0.1-Gly structure. Mutational perturbations at these positions decrease THC potentiation; notably in W263 and F418, the effect of THC was eliminated. The postulated allosteric pocket and the coupling pathway has implications beyond THC, and may extend to other cannabinoids including CBD, AG, and AEA. Molecular dynamics simulations provide insights into the flexibility of the THC molecule within the pocket and its stable interaction with the conserved Ser320 position. Docking of THC molecule on the glycine-bound structure evokes structural changes observed in the cryo-EM structure.

It is conceivable that THC may adopt additional poses deeper within this cavity under physiological conditions. Along these lines, it was demonstrated that cholesterol depletion decreased THC potentiation in GlyR and implicated that this pocket may bind cholesterol to further stabilize THC. While Cryo-EM sample preparations included cholesteryl hemisuccinate, it is likely that it may not capture the effects of membrane cholesterol. In addition, it is to be noted that there are several lipid-like densities in the 0.1Gly-THC map that have not been modeled and could also be additional THC binding sites. Assignment of these densities is challenging and requires further investigation. Results from a recent high throughput in silico study suggest that, in addition to the binding site shown here, THC may utilize other pockets within the TMD, some of which have overlapping interactions.

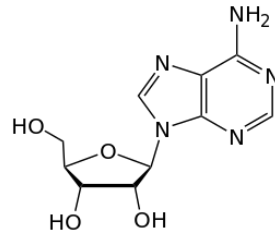
Single-channel studies have shown that GlyR α 1 exhibits five conductance states ranging from 18 pS to 90 pS. The frequency of occurrence of these sub-conductance states is not dependent on the glycine concentration⁵⁸ and several residues along M2 including Gly278 (Gly2') adjacent to Pro-2'

shift relative populations of various states. Various glycine-bound structures, in the presence and absence of THC, reveal different extents of pore closures. Assessment of ion permeation events in molecular dynamics simulations provides estimates in the range 0-23 pS with the open conformation (0.1Gly-THC, and the previously determined 5 mM Gly-PTX) having the highest single-channel conductance and the 5 mM Gly state revealing no permeation events. The conductance estimates from our MD simulations are lower than the reported values measured experimentally. Therefore, it is challenging to annotate these structures to various subconductance states seen in single-channel recordings. Computational electrophysiology simulations of GlyRs (and pLGICs in general) are able to indicate relative but not absolute conductance values. We believe that some of the differences may be due to the missing residues in the ICD that may exert an effect on the single-channel conductance through electrostatic mechanisms, but they may also reflect the limitations of the computational methodology.

THC has been previously shown to accelerate activation rates and decrease deactivation rate with no significant effect reported on the macroscopic desensitization of the receptor. It is intriguing that for glycine-bound conditions, THC stabilizes more open-like conformations when compared to structures with glycine alone. Detailed single-channel analysis of GlyR currents with THC is warranted to better understand the basis for this behavior. But on the other hand, there is also an intrinsic bias in single-particle Cryo-EM analysis where conclusions are drawn from particles with high-resolution signals, which in most cases represents only a small subset of the particles imaged. Perhaps future studies carried out with time-resolved Cryo-EM grid preparations, more extensive datasets, and further advanced processing tools may resolve many more of the sub-states that constitute the GlyR gating landscape including those of the heteromeric GlyRs.

In summary, the data presented in this study lay the groundwork to further investigate different lipidic modulators of GlyRs as well as other pLGIC members. While this study provides mechanistic details into potentiation of homomeric GlyRs, the challenges associated with uncovering mechanisms in heteromeric GlyRs and subunit-specific modulators remain.

11. מערכת האדנוזין ADENOSINIC SYSTEM

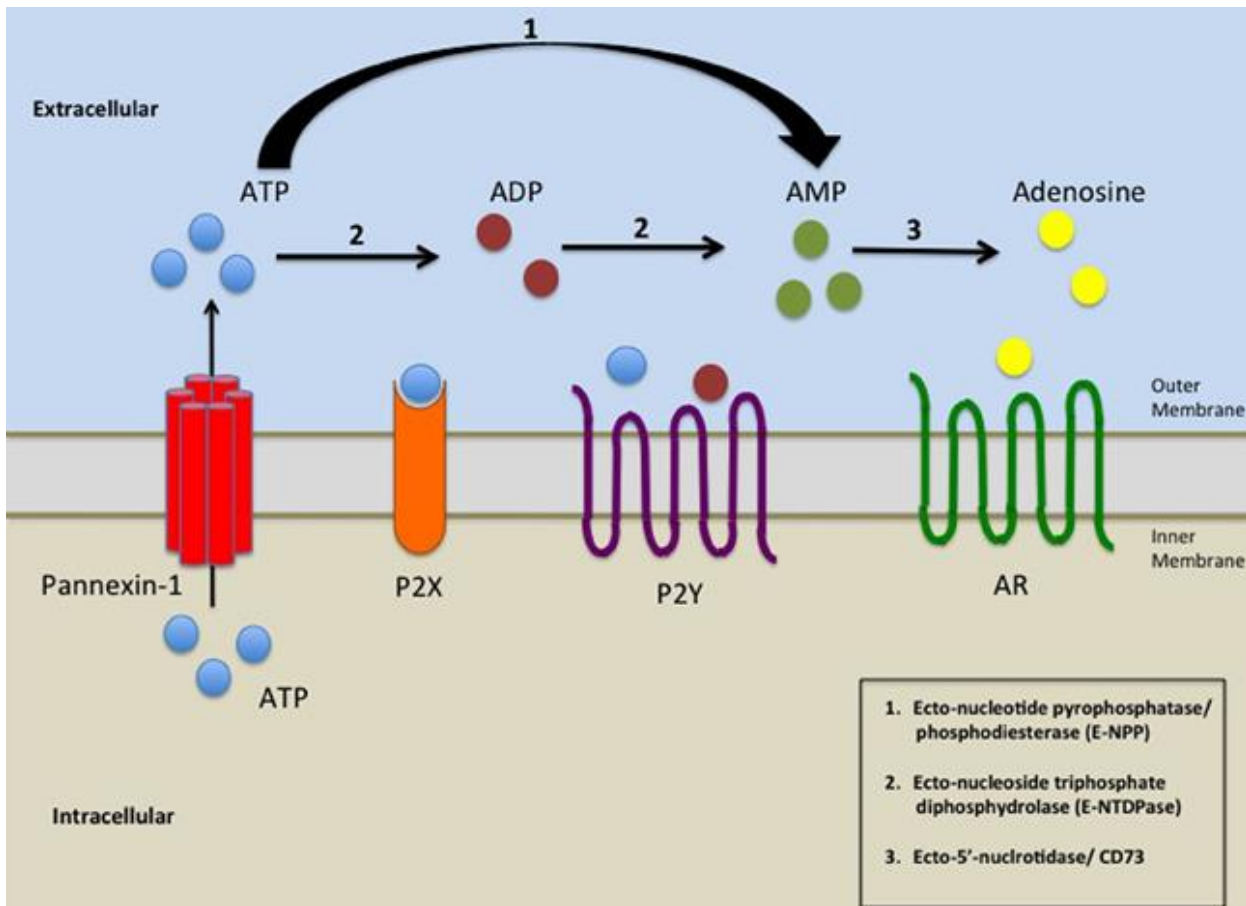


אדנוזין הוא נוקלאוטיד המכיל בסיס מסוג אדנין וסוכר מסוג ריבוז (ריבופורנוז) המחוברים יחד בקשר β -N9- שהוא קשר גליקוזידי. האדנוזין הוא אחת מאבני הבניין של חומצות הגרעין. האדנוזין הוא גם נירומודולטור העולה בעקבות הפירוק המטבולי של גליקוגן ובעל השפעה מעכבת על ערות (השפעה מרדימה).

התרופה אדנוזין שייכת למשפחת התרופות האנטיארייתמיות. היא מדכאת את זרימת הסיידן לתוך תאים על מנת לגרום יציבות לתאים ודיכוי הקצב העוצמתי. התוצאה מורגשת במיוחד בעיכוב ההולכה של קשר הפרוזדור והחדר (AV node) והעלאת משך הזמן של התקופה הרפקטורית על מנת להפחית מהירות הולכה. לתרופה זו השפעה מועטה על הקשר הגת והעלייה (SA node). בנוסף היא מרחיבה כלי דם כליליים והיקפיים ומפחיתה את עוצמת ההתכווצות של שריר הלב.

הצטברות אדנוזין במהלך היום מעלה פעימות דלתא בלילה שלמחרת ובכך מונעת הפרעות שינה.

טיפול במינון נמוך של אדנוזין יועיל להקלת תסמיני הגמילה מ-THC בהיותו **מרגיע ומרדים**.



Purinergic Receptors

The **adenosine receptors** (or **P1 receptors**) are a class of purinergic G protein-coupled receptors with adenosine as the endogenous ligand. There are four known types of adenosine receptors in humans: **A1**, **A2A**, **A2B** and **A3**; each is encoded by a different gene.

The adenosine receptors are commonly known for their **antagonists**: caffeine, theobromine, and theophylline, whose action on the receptors produces the **stimulating effects** of coffee, tea and cacao (chocolate).

Xanthines from Cacao & Coffee

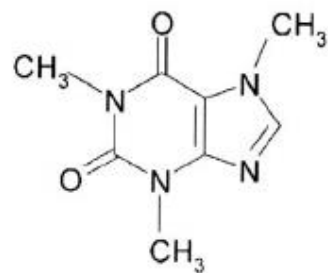




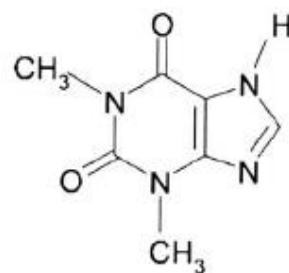
פולי קקאו



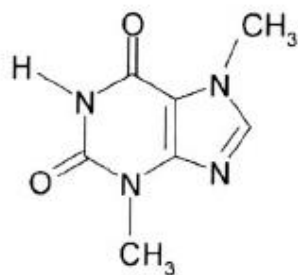
פירות קפה



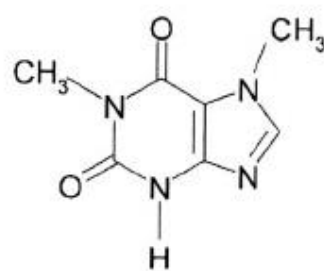
Caffeine
(1,3,7-trimethylxanthine)



Theophylline
(1,3-dimethylxanthine)



Theobromine
(3,7-dimethylxanthine)



Paraxanthine
(1,7-dimethylxanthine)

Pharmacology

Caffeine keeps you awake by blocking adenosine receptors.

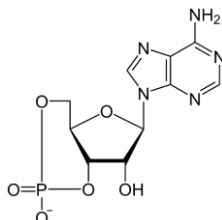
Each type of adenosine receptor has different functions, although with some overlap. For instance, both A1 receptors and A2A play roles in the heart, regulating myocardial oxygen consumption and coronary blood flow, while the A2A receptor also has broader anti-inflammatory effects throughout the body. These two receptors also have important roles in the **brain**, regulating the release of other NTs such as dopamine and glutamate, while the A2B and A3 receptors are located mainly peripherally and are involved in processes such as inflammation and immune responses.

Most older compounds acting on adenosine receptors are nonselective, with the endogenous agonist adenosine being used in hospitals as treatment for severe tachycardia (rapid heartbeat) and acting directly to slow the heart through action on all four adenosine receptors in heart tissue, as well as producing a **sedative** effect through action on **A1** and **A2A** receptors in the brain. Xanthine derivatives such as caffeine and theophylline act as non-selective antagonists at A1 and A2A receptors in both heart and brain and so have the opposite effect to adenosine, producing a stimulant effect and rapid heart rate. These compounds also act as **phosphodiesterase [PDE] inhibitors**, which produces additional anti-inflammatory effects, and makes them medically useful for the treatment of conditions such as asthma, but less suitable for use in scientific research.

Phosphodiesterase

A phosphodiesterase (**PDE**) is an enzyme that breaks a phosphodiester bond. Usually, phosphodiesterase refers to cyclic nucleotide phosphodiesterases, which have great clinical significance and are described below. However, there are many other families of phosphodiesterases, including phospholipases C and D, autotaxin, sphingomyelin phosphodiesterase, DNases, RNases, and restriction endonucleases (which all break the phosphodiester backbone of DNA or RNA), as well as numerous less-well-characterized small-molecule phosphodiesterases.

The cyclic nucleotide phosphodiesterases comprise a group of enzymes that degrade the phosphodiester bond in the second messenger molecules **cAMP** and cGMP. They regulate the localization, duration, and amplitude of cyclic nucleotide signaling within subcellular domains. PDEs are therefore important regulators of signal transduction mediated by these second messenger molecules.



Cyclic adenosine monophosphate [**cAMP**]

Clinical significance

PDE enzymes have been shown to be different in different types of cells, including normal and leukemic lymphocytes and are often targets for pharmacological inhibition due to their unique tissue distribution, structural properties, and functional properties.

Inhibitors of PDE can prolong or enhance the effects of physiological processes mediated by **cAMP** or **cGMP** by inhibition of their degradation by PDE.

Sildenafil ("Viagra") is an inhibitor of **cGMP**-specific phosphodiesterase type **5**, which enhances the vasodilatory effects of **cGMP** in the corpus cavernosum and is used to treat erectile dysfunction. Sildenafil is also currently being investigated for its myo- and cardioprotective effects, with particular interest being given to the compound's therapeutic value in the treatment of Duchenne muscular dystrophy and benign prostatic hyperplasia.

Xanthines such as caffeine and theobromine are **cAMP**-PDE inhibitors. However, the inhibitory effect of xanthines on PDE are only seen at dosages higher than what people normally consume.

Paraxanthine, the main metabolite of caffeine, is another **cGMP**-specific phosphodiesterase inhibitor which inhibits **PDE9**, a **cGMP** preferring phosphodiesterase. PDE9 is expressed as high as PDE5 in the corpus cavernosum.

Pharmacological effect of PDE inhibitors

PDE inhibitors have been identified as new potential therapeutics in areas such as pulmonary arterial hypertension, coronary heart disease, dementia, depression, asthma, COPD, protozoal infections (including malaria) and schizophrenia.

PDE also are important in seizure incidence. For example, PDE compromised the antiepileptic activity of adenosine. In addition, using of a PDE inhibitor (pentoxifylline) in pentylenetetrazole-induced seizure indicated the antiepileptic effect by increasing the time latency to seizure incidence and decreasing the seizure duration in vivo.

Cilostazol (Pletal) inhibits PDE $\mathbf{3}$. This inhibition allows red blood cells to be more able to bend. This is useful in conditions such as intermittent claudication, as the cells can maneuver through constricted veins and arteries more easily.

Dipyridamole inhibits PDE- $\mathbf{3}$ and PDE- $\mathbf{5}$. This leads to intraplatelet accumulation of cAMP and/or cGMP, inhibiting platelet aggregation.

Zaprinast inhibits the growth of asexual blood-stage malaria parasites (*Plasmodium falciparum*) in vitro with an ED $\mathbf{50}$ value of 35 μM , and inhibits PfPDE $\mathbf{1}$, a *P. falciparum* cGMP-specific phosphodiesterase, with an IC $\mathbf{50}$ value of 3.8 μM .

Adenosine receptors

A $\mathbf{1}$ adenosine receptor

The adenosine A $\mathbf{1}$ receptor has been found to be ubiquitous throughout the entire body.

Mechanism

This receptor has an inhibitory function on most of the tissues in which it is expressed. In the brain, it slows metabolic activity by a combination of actions. Presynaptically, it reduces synaptic vesicle release while post synaptically it has been found to stabilize the magnesium on the NMDA receptor.

Antagonism and agonism

Specific A1 antagonists include 8-Cyclopentyl-1,3-dipropyl xanthine (DPCPX), and Cyclopentyltheophylline (CPT) or 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (CPX), while specific agonists include 2-chloro-N(6)-cyclopentyladenosine (CCPA).

Tecadenoson & selodenoson are effective A1 adenosine **agonists**.

In the heart

The A1, together with A2A receptors of endogenous adenosine play a role in regulating myocardial oxygen consumption and coronary blood flow. Stimulation of the A1 receptor has a myocardial depressant effect by decreasing the conduction of electrical impulses and suppressing pacemaker cell function, resulting in a decrease in heart rate. This makes adenosine a useful medication for treating and diagnosing tachyarrhythmias, or excessively fast heart rates. This effect on the A1 receptor also explains why there is a moment of cardiac standstill when adenosine is administered as a rapid IV push during cardiac resuscitation. The rapid infusion causes a momentary myocardial stunning effect.

In normal physiological states, this serves as a protective mechanism. However, in altered cardiac function, such as hypoperfusion caused by hypotension, heart attack or cardiac arrest caused by nonperfusing bradycardias, adenosine has a negative effect on physiological functioning by preventing necessary compensatory increases in heart rate and blood pressure that attempt to maintain cerebral perfusion.

In neonatal medicine

Adenosine antagonists are widely used in neonatal medicine.

A reduction in A1 expression appears to prevent hypoxia-induced ventriculomegaly and loss of white matter, which raises the possibility that pharmacological blockade of A1 may have clinical utility.

Theophylline and caffeine are nonselective adenosine antagonists that are used to stimulate respiration in premature infants.

Bone homeostasis

Adenosine receptors play a key role in the homeostasis of bone. The A1 receptor has been shown to stimulate osteoclast differentiation and

function. Studies have found that blockade of the A1 Receptor suppresses the osteoclast function, leading to increased bone density.

A2A adenosine receptor

As with the A1, the A2A receptors are believed to play a role in regulating myocardial oxygen consumption and coronary blood flow.

Mechanism

The activity of A2A adenosine receptor, a G-protein coupled receptor [GPCR] family member, is mediated by G proteins that activate adenylyl cyclase [AC]. It is abundant in basal ganglia, vasculature and platelets and it is a major target of caffeine.

Function

The A2A receptor is responsible for regulating myocardial blood flow by vasodilating the coronary arteries, which increases blood flow to the myocardium, but may lead to hypotension. Just as in A1 receptors, this normally serves as a protective mechanism, but may be destructive in altered cardiac function.

Agonists and antagonists

Specific **antagonists** include istradefylline (KW-6002) and SCH-58261, while specific **agonists** include CGS-21680 and ATL-146e.

Bone homeostasis

The role of A2A receptor opposes that of A1 in that it inhibits osteoclast differentiation and activates osteoblasts. Studies have shown it to be effective in decreasing inflammatory osteolysis in inflamed bone. This role could potentiate new therapeutic treatment in aid of bone regeneration and increasing bone volume.

A2B adenosine receptor

This integral membrane protein stimulates adenylyl cyclase activity in the presence of adenosine. This protein also interacts with netrin-1, which is involved in axon elongation.

Bone homeostasis

Similarly to A2A receptor, the A2B receptor promotes osteoblast differentiation. The osteoblast cell is derived from the Mesenchymal Stem Cell (**MSC**) which can also differentiate into a chondrocyte. The cell signaling involved in the stimulation of the A2B receptor directs the route of differentiation to osteoblast, rather than chondrocyte via the Runx2 gene expression. Potential therapeutic application in aiding bone degenerative diseases, age related changes as well as injury repair.

A3 adenosine receptor

It has been shown in studies to inhibit some specific signal pathways of adenosine. It allows for the inhibition of growth in human melanoma cells. Specific antagonists include MRS1191, MRS1523 and MRE3008F20, while specific agonists include CI-IB-MECA and MRS3558.

Nucleoside & Nucleobases Transporter - ENT

Members of the **Equilibrative Nucleoside Transporter (ENT)** Family are transport proteins that are specific to nucleosides and nucleobases and are part of the major facilitator superfamily. They generally possess at least 6, typically 10, transmembrane segments (TMSs) and are 300-600 amino acid residues in length.

Function

ENTs, including those in parasitic protozoa, function in nucleoside and nucleobase uptake for salvage pathways of nucleotide synthesis and, in humans, are also responsible for the cellular uptake of nucleoside analogues used in the treatment of cancers and viral diseases. By regulating the concentration of adenosine available to cell surface receptors, mammalian ENTs additionally influence physiological processes ranging from cardiovascular activity to neurotransmission.

Human ENTs

In humans ENT are also known as **SLC29**, a group of plasmalemmal transport proteins which transport nucleoside substrates like adenosine into cells. There are four known human ENTs, designated ENT1, ENT2, ENT3, and ENT4. They are blocked by adenosine reuptake inhibitors like dipyridamole and dilazep, drugs used clinically for their vasodilatory properties. The best-characterized members of the human ENT family,

hENT1 and hENT2, possess similar broad permeant selectivity for purine and pyrimidine nucleosides, but hENT2 also efficiently transports nucleobases. hENT3 has a similar broad permeant selectivity for nucleosides and nucleobases and appears to function in intracellular membranes, including lysosomes. Gemcitabine, an anti-cancer drug, is transported by hENT1 and hENT3. hENT4 is uniquely selective for adenosine, and also transports a variety of organic cations.

Transport reaction: The generalized transport reaction catalyzed by ENT family members is: Nucleoside (out) → Nucleoside (in).

Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression

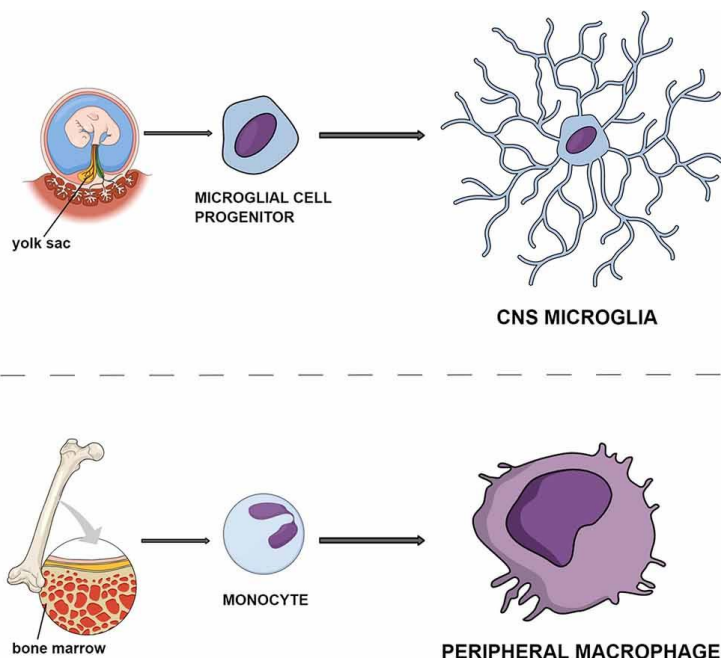
Erica J. Carrier, John A. Auchampach, and Cecilia J. Hillard.

Proc Natl Acad Sci U S A. **2006** May 16; 103(20): 7895–7900.

ABSTRACT

The plant-derived cannabinoids Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) both have immunosuppressive effects; although some effects of THC are mediated by the CB2 receptor, CB2 binds CBD weakly. In examining the effects of THC and CBD on microglial proliferation, we found that these compounds potently inhibit [3H]thymidine incorporation into a murine microglial cell line with no effect on cell cycle. Treatment with THC and CBD decreased [3H]thymidine uptake into microglia, with IC50 values that match inhibition of [3H]thymidine incorporation into DNA. CBD and, less potently, THC decreased uptake of [3H]adenosine to a similar extent as [3H]thymidine in both murine microglia and RAW264.7 macrophages. Binding studies confirm that **CBD binds** to the equilibrative nucleoside transporter 1 [**ENT-1**] with a $K_i < 250$ nM. Because adenosine agonists have anti-inflammatory effects, and because uptake of adenosine is a primary mechanism of terminating adenosine signaling, we tested the hypothesis that CBD is immunosuppressive because it **enhances endogenous adenosine signaling**. In vivo treatment with a low dose of CBD decreases **TNF α** production in lipopolysaccharide [LPS]-treated mice; this effect is

reversed with an **A2A** adenosine receptor antagonist and abolished in A2A receptor knockout mice. These studies demonstrate that CBD can enhance adenosine signaling through inhibition of uptake and provide a non-cannabinoid receptor mechanism by which CBD can decrease inflammation.

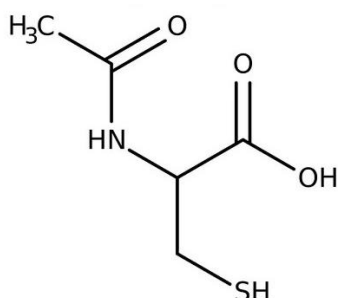


נבדקה השפעת THC ו-CBD על שגשוג תאי מיקרוגליה מעכבר והתברר שהפיטוקנבינואידים מעכבים אינקורפורציה של טימידין מסומן בטריטיום לתאים הללו. קנבידיאול גם דיכא חדירת אדנוזין מסומן בטריטיום לתאי מיקרוגליה ולתאים בלעניים [מקרופאגים]. התברר שקנבידיאול נקשר בזיקה גבוהה ל-ENT-1 ומעכב את הספיגה מחדש של אדנוזין לתאים מהרווח הסינפטי ובכך מגביר את פעולתו. טיפול במינון נמוך של CBD גרם לדיכוי שחרור TNF-ALPHA ממקרופאגים שרוגשו ב-LPS. אנטגוניסטים של הקולטן A2A או KNOCKOUT של הגנים שמקדדים לקולטן הזה ביטלו את השפעתו של הקנבידיאול. נובע מכך שקנבידיאול **מגביר פעילות אדנוזין** ובכך מדכא דלקת וגם מרפא הפרעות שינה.

מינון גבוה של קנבידיאול יכול לטפל בתסמיני גמילה מ-THC בהיותו נוגד דלקת וגם מרגיע ומרדים כתוצאה מעלייה ברמות האדנוזין במוח.

12. טיפול בעזרת אצטיל ציסטאין

N-acetyl cysteine [NAC]



Acetylcysteine, also known as N-acetylcysteine (**NAC**), is a medication that is used to treat paracetamol overdose and to loosen thick mucus in individuals with chronic bronchopulmonary disorders like pneumonia and bronchitis. It can be taken intravenously, by mouth, or inhaled as a mist. Some people use it as a dietary supplement.

Common side effects include nausea and vomiting when taken by mouth. The skin may occasionally become red and itchy with any route of administration. A non-immune type of anaphylaxis may also occur. It appears to be safe in pregnancy. For paracetamol overdose, it works by increasing the level of **glutathione**, an antioxidant that can neutralize the toxic breakdown products of paracetamol. When inhaled, it acts as a mucolytic by decreasing the thickness of mucus.

NAC was initially patented in 1960 and came into medical use in 1968. It is on the World Health Organization's [WHO] List of Essential Medicines. It is available as a generic medication.

The sulfur-containing amino acids cysteine and methionine are more easily oxidized than the other amino acids.

Pharmacodynamics

Acetylcysteine serves as a prodrug to L-cysteine, a precursor to the biologic antioxidant glutathione. Hence administration of acetylcysteine replenishes glutathione stores.

Glutathione, along with oxidized glutathione (GSSG) and S-nitrosoglutathione (GSNO), have been found to bind to the glutamate recognition site of the NMDA and AMPA receptors (via their γ -glutamyl moieties), and may be endogenous neuromodulators. At millimolar

concentrations, they may also modulate the redox state of the NMDA receptor complex. In addition, glutathione has been found to bind to and activate ionotropic receptors that are different from any other excitatory amino acid receptor, and which may constitute glutathione receptors, potentially making it a neurotransmitter [NT]. As such, since N-acetylcysteine is a prodrug of glutathione, it may modulate all of the aforementioned receptors as well.

Glutathione also modulates the NMDA receptor by acting at the redox site. L-cysteine also serves as a precursor to cystine, which in turn serves as a substrate for the cystine-glutamate antiporter on astrocytes; hence there is increasing glutamate release into the **extracellular** space. This glutamate in turn acts on **mGluR2/3** receptors, and at higher doses of acetylcysteine, **mGluR5**.

Acetylcysteine also possesses some anti-inflammatory effects possibly via inhibiting NF-κB and modulating cytokine synthesis.

Pharmacokinetics

Acetylcysteine is extensively liver metabolized, CYP450 minimal, urine excretion is 22–30% with a half-life of 5.6 hours in adults and 11 hours in newborns.

Psychiatry

Acetylcysteine has been studied for major psychiatric disorders - including bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia.

Tentative evidence exists for N-acetylcysteine also in the treatment of Alzheimer's disease, autism, obsessive-compulsive disorder, **specific drug addictions (cocaine)**, drug-induced neuropathy, trichotillomania, excoriation disorder, and a certain form of epilepsy (progressive myoclonic). Preliminary evidence showed efficacy in anxiety disorder, attention deficit hyperactivity disorder [ADHD] and mild traumatic brain injury. Tentative evidence also supports use in cannabis use disorder (CUD)[80].

Addiction Treatment: Evidence to date does not support the efficacy for NAC in treating addictions to gambling, methamphetamine, or nicotine. Based upon limited evidence, NAC appears to **normalize glutamate neurotransmission** in the nucleus accumbens [NAc] and other brain

structures, in part by upregulating the expression of excitatory amino acid transporter 2 (**EAAT2**), a.k.a. glutamate transporter 1 (**GLT1**), in individuals with addiction. While NAC has been demonstrated to modulate glutamate neurotransmission in adult humans who are addicted to cocaine, NAC does not appear to modulate glutamate neurotransmission in healthy adult humans. NAC has been hypothesized to exert beneficial effects through its modulation of glutamate and dopamine neurotransmission as well as its antioxidant properties.

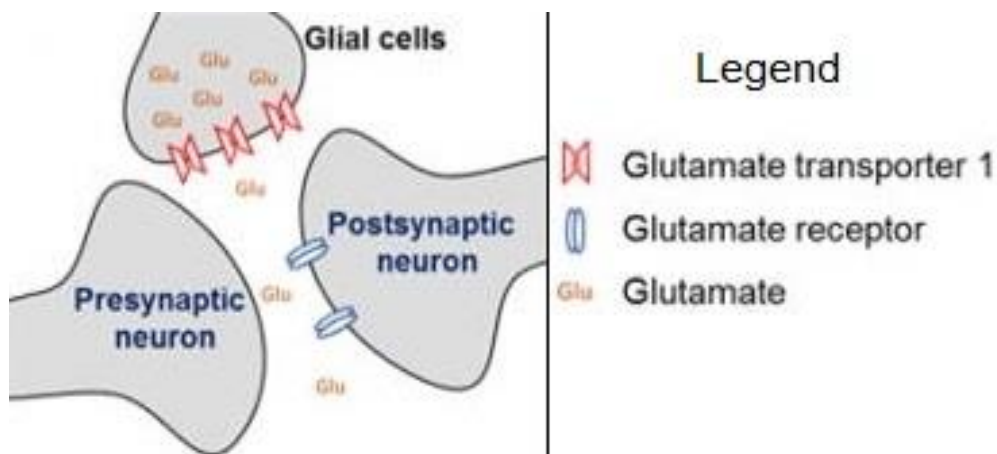
Bipolar disorder: In bipolar disorder, NAC has been repurposed as an augmentation strategy for depressive episodes considering the possible role of inflammation in the pathogenesis of mood disorders.

Excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) also known as solute carrier family 1 member 2 (**SLC1A2**) and glutamate transporter 1 (**GLT-1**) is a protein that in humans is encoded by the *SLC1A2* gene. Alternatively-spliced transcript variants of this gene have been described, but their full-length nature is not known.

Function

SLC1A2 / EAAT2 is a member of a family of the solute carrier family of proteins. The membrane-bound protein is the principal transporter that clears the excitatory neurotransmitter glutamate from the extracellular space at synapses in the central nervous system. Glutamate clearance is necessary for proper synaptic activation and to prevent neuronal damage from excessive activation of glutamate receptors. EAAT2 is responsible for over 90% of glutamate reuptake within the brain.

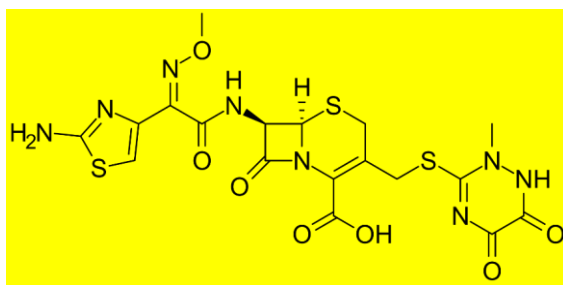
EAAT2 reuptake diagram



Clinical significance

Mutations in and decreased expression of this protein are associated with amyotrophic lateral sclerosis (**ALS**). The drug riluzole approved for the treatment of ALS **upregulates** EAAT2.

Ceftriaxone, an antibiotic, has been shown to induce/enhance the expression of EAAT2, resulting in reduced glutamate activity. Ceftriaxone has been shown to reduce the development and expression of tolerance to opiates and other drugs of abuse. EAAT2 may possess an important role in drug addiction and tolerance to addictive drugs.



Ceftriaxone, sold under the brand name Rocephin, is a third-generation cephalosporin antibiotic used for the treatment of a number of bacterial infections. These include middle ear infections, endocarditis, meningitis, pneumonia, bone and joint infections, intra-abdominal infections, skin infections, urinary tract infections, gonorrhea, and pelvic inflammatory disease. It is also sometimes used before surgery and following a bite wound to try to prevent infection. Ceftriaxone can be given by injection into a vein or into a muscle.

Common side effects include pain at the site of injection and allergic reactions. Other possible side effects include *C. difficile*-associated diarrhea, hemolytic anemia, gall bladder disease, and seizures. It is not recommended in those who have had anaphylaxis to penicillin but may be used in those who have had milder reactions. The intravenous form should not be given with intravenous calcium. There is tentative evidence that ceftriaxone is relatively safe during pregnancy and breastfeeding. It is a third-generation cephalosporin that works by preventing bacteria from making a cell wall.

Ceftriaxone was patented in 1978 and approved for medical use in 1982. It is on the World Health Organization's List of Essential Medicines. It is available as a generic medication.

Medical use: Ceftriaxone and other third-generation cephalosporin antibiotics are used to treat organisms that tend to be resistant to many other antibiotics. Due to emergent resistance, ceftriaxone should not be used for the treatment of Enterobacter infections. Before using ceftriaxone, it is important to determine the susceptibility of the bacteria. If sepsis is being considered, empiric therapy may be initiated prior to susceptibility testing.

Upregulation of EAAT2 (GLT-1) causes impairment of pre-pulse inhibition, a sensory gating deficit present in schizophrenics and schizophrenia animal models. Some antipsychotics have been shown to reduce the expression of EAAT2.

As a drug target

EAAT2/GLT-1, being the most abundant subtype of glutamate transporter in the CNS, plays a key role in regulation of glutamate neurotransmission. Dysfunction of EAAT2 has been correlated with various pathologies such as traumatic brain injury, stroke, Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Alzheimer's disease (AD), among others. Therefore, activators of the function or enhancers of the expression of EAAT2/GLT-1 could serve as a potential therapy for these conditions. Translational activators of EAAT2/GLT-1, such as ceftriaxone and LDN/OSU-0212320, have been described to have significant protective effects in animal models of ALS and epilepsy. In addition, pharmacological activators of the activity of EAAT2/GLT-1 have been explored for decades and are currently emerging as promising tools for neuroprotection, having potential advantages over expression activators.

DL-TBOA, WAY-213,613, and dihydrokainic acid are known inhibitors of the protein, and function as **excitotoxins**. They can be considered a novel class of nerve agent toxins, inducing toxic levels of glutamate through transport inhibition in a manner analogous to the effect of sarin on cholinesterase.

Addiction to certain drugs (e.g., cocaine, heroin, alcohol, and nicotine) is correlated with a persistent reduction in the expression of EAAT2 in the nucleus accumbens (NAc). The reduced expression of EAAT2 in this region is implicated in addictive drug-seeking behavior. In particular, the

long-term **dysregulation of glutamate neurotransmission** in the NAc of addicts is associated with an increase in vulnerability to relapse after re-exposure to the addictive drug or its associated drug cues. Drugs which help to normalize the expression of EAAT2 in this region, such as N-acetylcysteine [NAC], have been proposed as an adjunct therapy for the **treatment of addiction** to cocaine, nicotine, alcohol, and other drugs, such as THC.

חשוב לבדוק את השפעת NAC במינון נמוך על עוצמת תסמיני הגמילה מ-THC.

13. המערכת האנדוקנבינואידית

צמח הקנביס פועל בגוף האדם בזכות מערכת קולטנים, נשאים, אנזימים מייצרים ואנזימים מפרקים האחראית לוויסות ובקרה של תהליכים רבים בגוף כולו ובעקר במוח. גופנו מייצר אנדוקנבינואידים שהם חומרים הדומים במידה מסוימת לפיטוקנבינואידים שבצמח.

חשוב לציין שלמרות ההבדלים הברורים במבנה הכימי בין אנדו-לאקסו-קנבינואידים, THC נקשר לקולטנים האנדוקנבינואידים בזיקה גבוהה פי 40 בהשוואה לזיקה של קשירת האנדוקנבינואידים לקולטנים הללו.

הקנבינואידים (שליחים שומניים) הם מולקולות הידרופוביות ובכך שונים משאר השליחים העצביים שנמסים במים. האנדוקנבינואידים לא נאגרים בזיקולות.

קנבינואידים פועלים בסיגנל הופכי [RETROGRADE SIGNALING] – מיוצרים בפוסט-סינפסה, משוחררים לרווח הסינפטי וקושרים ומפעילים קולטנים אנדוקנבינואידים בתא הפרה-סינפטי.

המערכת האנדוקנבינואידית מפקחת על תפקודי מערכת החיסון, מווסתת שחרור מוליכים עצביים במערכת העצבים המרכזית וההיקפית ומשפיעה על תפקוד הגוף בדרכים שונות ומגוונות.

המערכת האנדוקנבינואידית התפתחה מיליוני שנים (650) בטרם היה קנביס בעולם (28 MYA) והרבה לפני שהאדם התפתח על הפלנטה.

ב- 1988 התגלתה המערכת האנדוקנבינואידית, המכילה קולטנים, אליהם נקשרים הקנבינואידים שבצמח הקנביס ובעיקר ה-THC.

ב- 1990 התגלה הקולטן הראשון CB1 אליו נקשר THC שבצמח הקנביס ומקבילו בגוף האדם - אננדמיד שהתגלה רק בשנת 1992. אננדמיד הינו אנדוקנבינואיד שפועל בדומה לרכיב הפסיכואקטיבי שבצמח הקנביס.

אננדמיד נקרא כך על ידי פרופ' רפאל משולם ז"ל, פרופ' לומיר האנוש ודר' ויליאם דאבן ז"ל משום שהמילה "אננדה" בסנסקריט משמעותה "אושר" והחוקרים ראו בניסיונות בעכברים כי רמות אננדמיד יורדות בעת דיכאון.

אננדמיד מיוצר בגוף בהתאם לצורך [ON DEMAND] ממרכיבי הממברנות של התאים ולא נאגר בזיקולות כמו שליחים עצביים המסיסים במים.

ב-1993 התגלה הקולטן הקנבינואידי השני, ההקפי CB2.

בעזרת ניסיונות בעכברים, שביטלו אצלם את התבטאות הקולטן CB2 [KNOCKOUT] הצליחו להראות כי קיומו של הקולטן והאנדוקנבינואידי הנקשרים ומפעילים אותו מאד חשובים לטיפול ומניעה של מגוון מחלות:

מחלות אלרגיות ואוטואימוניות, התמכרויות, מחלות של מערכת העצבים, פוסט טראומה, מחלות כבד ומחלות מטבוליות כמו גם עליה במשקל.

עדיין לא ידוע מספיק לגבי טיפול בבני אדם במחלות הללו אבל נראה כי למערכת האנדוקנבינואידית תפקיד חשוב ביותר בשמירת שיווי-משקל (הומיאוסטזיס) בגוף כולו ובלעדיה אנו מאד חולים.

למרות שגרמו לעכברים להיות ללא שני הקולטנים האנדוקנבינואידיים, ראו כי עדיין יש השפעה עקב הפעלה ע"י אנדוקנבינואידיים והסיקו כי קיימים קולטנים נוספים שמופעלים על ידי האנדוקנבינואידיים.

ב-1995 התגלה אנדוקנבינואיד נוסף **2-AG** (2-ארכידוניל גליצרול).

ב-1997 התגלה קולטן **GPCR18** g-protein coupled receptor שקשור למערכת האנדוקנבינואידית.

ב-1999 התגלה כי **TRPV1** (טרנזיאנט רצפטור פוטנציאל ממשפחת ונילואיד) מופעל על ידי אנדוקנבינואידיים ובאותה שנה גם גילו את **GPCR55** שנחשב בתחילה כ-CB3.

ב-2002 גילו את מעורבות הקולטן הסרוטונינרגי 5-HT3 וב-2003 גילו את מעורבות **GPCR119** במערכת האנדוקנבינואידית.

ב-2005 גילו כי **PPARs** peroxisome proliferator-activated receptors ו-**GlyRs** (קולטני גליצין) מופעלים באופן ישיר על ידי אנדוקנבינואידיים.

GPCR119 ו-**GPCR18** מופעלים על ידי אנדוקנבינואידיים לאחר ששנים רבות נחשבו כ-"קולטנים יתומים" ולא היה ידוע מי מפעיל אותם.

מסתבר שאננדמיד פועל על **GPCR18** אבל מי שבעקר מפעיל אותו הוא דווקא המטבוליט של אננדמיד בשם **N- arachidonyl glycine (NAGly)**.

GPCR18 מתבטא בכמות גבוהה מאוד בחוט השדרה, במעי הדק, בתאי מערכת החיסון, בטחול, במח העצם, בבלוטת התימוס, בריאות, באשכים ובמוח הקטן.

הפעלת GPCR18 יכולה להוריד את לחץ הדם. כמו כן, יש לו תפקידים משמעותיים בפיקוח על הנדידה של תאי מערכת החיסון.

GPCR55 מופעל על ידי שני האנדוקנבינואידים - אננדמיד ו 2-AG אך הסתבר שהליגנד העיקרי שלו הוא דווקא lysophosphatidylinositol (LPI). קולטן זה מתבטא בעקר במערכת העצבים המרכזית, בלוטת יותרת הכליה, דרכי העיכול, הריאות, הכבד, הרחם, שלפוחית השתן והכליות. פיזור רחב שמראה כי יש לו תפקידים במגוון מערכות בגוף. הפעלת GPCR55 גורמת לירידה בלחץ הדם, והיא נוגדת דלקת, ובמקרים מסוימים נוגדת כאב. GPCR55 מסדיר מטבוליזם, דבר שיכול להשפיע על מחלות כגון השמנת יתר וסוכרת. יש לו גם תפקיד בתאי העצם עם תפקיד אפשרי באוסטאופורוזיס. GPCR55 הוא נירו-פרוטקטיבי (מגונן על מערכת העצבים) ומקטין את ניוון העצבים במודלים של טרשת נפוצה.

הביטוי של GPCR119 מוגבל למספר קטן של רקמות. הוא נמצא בעיקר בבלב ובמערכת העיכול – דבר המרמז על כך שתפקידו הוא ויסות של אנרגיה ומטבוליזם. האנדוקנבינואיד שמפעיל אותו הוא אוליאימיד [OEA] עם מעט מאד פעילות של אננדמיד ו 2-AG. הפעלתו של קולטן זה מפחיתה את צריכת המזון, משפרת את רמות הסוכר בדם ומקטינה את משקל הגוף. תופעות אלה כנראה מתווכות באמצעות הורמונים כגון אינסולין GLP-1.

קולטנים ונילואידיים (TRPV1) Transient receptor potential vanilloid 1 נמצאים בעקר בעצבי החישה ובמוח. הקולטן הזה שהוא תעלת יונים מגיב בעקר בתגובה לחום ודלקת ושולח סיגנל למוח. החומר המפורסם ביותר שידוע כמפעיל של הקולטן הזה הוא קפסאיצין, המרכיב שנמצא בפלפל חריף, אשר גורם לכאב צורב. קולטן זה גם מעורב כשיש בעיה של כאב כרוני. גם אננדמיד מפעיל קולטן זה עם השפעה שונה במוח - כמפחית כאב ובמערכת העצבים ההיקפית הסנסורית כמגביר את תחושת הכאב.

קולטנים לסרוטונין - יש רבים ואולם 5-HT3 הוא ייחודי כיון שאינו GPCR אלא תעלת יונים. קולטן זה ידוע בקשר שלו לבחילות והקאות בעקר עקב טיפול כימותרפי. אננדמיד נקשר בזיקה גבוהה לקולטן הזה ולכן THC מסייע במניעת בחילות והקאות.

Glycine receptors (GlyRs) הם קולטני גליצין מסוג תעלות יוניות שמדכאים העברת כאב מעמוד השדרה למוח.

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) שונה מכל הקולטנים שתוארו עד כה כיוון שבמקום להיות מבוטאים על-פני קרום התא (ממברנה)

הוא נמצא בתוך התא ויכול להיקשר לרצפים של DNA ולשנות שעתוק של גן המטרה. קיימות שלוש צורות של רצפטור זה α , β , γ .

אננדמיד ו-2-AG יכולים להפעיל קולטן מסוג $PPAR\alpha$ אבל אנדוקנבינואידים OEA ו-PEA (פלמיטואיל אתנולאמין) יעילים יותר בהפעלת הקולטן הזה.

אננדמיד וגם 2-AG יכולים גם להפעיל את $PPAR\gamma$.

הפעלת הקולטנים $PPAR\alpha$ ו- $PPAR\gamma$ מגוננת על מערכת העצבים, מגוננת בפני התפתחות איסכמיה ודלקת במוח, ירידה בהתמכרות לניקוטין, ירידה במשקל הגוף, הרפית כלי דם ופעילות נגד סרטן.

קיימות כרגע תרופות מאושרות לטיפול בסוכרת ובעמידות לאינסולין ($PPAR\gamma$) וכטיפול בתסמונת מטבולית, להפחתה של שומנים בדם ($PPAR\alpha$).

Molecular mechanisms of endocannabinoid signaling

Despite decades of investigation into the molecular mechanisms regulating endocannabinoid [eCB] signaling, our understanding of the cellular and synaptic effects of this system are continuing to evolve at a rapid pace. How the multifaceted components of this system beyond retrograde synaptic suppression (indirect astrocytic signaling, autocrine signaling, and eCB control of cellular respiration) adapt in response to environmental pressures and disease states represents a major open question in the field. Similarly, the ability of eCBs to regulate both excitatory and inhibitory neurotransmission onto the **same neurons** makes interpretation of net effects on neuronal excitability, and ultimately functional output, difficult to predict. Indeed, we have reviewed data demonstrating that eCB signaling at GABA vs. glutamate synapses could have opposing behavioral consequences. Utilization of emerging genetic and molecular biology approaches to selectively examine and target eCB signaling at distinct cell and synapse types and within intracellular compartments will be critical to elucidate differential functional consequences of distinct eCB signaling mechanisms. Moreover, elucidation of differential molecular signaling cascades regulating eCB production and effector systems downstream of CB1Rs could ultimately reveal pharmacological approaches to target eCB signaling at distinct types of synapses for therapeutic purposes. In this context, development of biased CB1R and CB2R ligands may present a unique opportunity to differentially target eCB signaling at subsets of

synapses or engage subsets of effector pathways for therapeutic interventions. These issues notwithstanding, the future of eCB-based therapeutics development appears promising with several clinical trials of eCB degradation inhibitors currently underway for a variety of neurological and psychiatric indications. For example, small molecule inhibitors of FAAH have been examined for pain associated with osteoarthritis and are currently being evaluated for anxiety and other affective disorders. More recently, irreversible small molecule inhibitors of MAGL have entered early phase clinical trials for neurological and psychiatric disorders. Interestingly, the potential anti-inflammatory effects of MAGL inhibitors in the CNS, mediated via reductions in prostaglandin synthesis, have expanded the potential therapeutic potential of this mechanism. Additionally, ongoing development of allosteric modulators, transport inhibitors, and eCB synthesis inhibitors, will further expand the repertoires of potential therapeutic approaches for stress-related disorders, obesity and substance use disorders.

Endocannabinoids at the synapse and beyond: implications for neuropsychiatric disease pathophysiology and treatment

Andrew Scheyer, Farhana Yasmin, Saptarnab Naskar & Sachin Patel

Neuropsychopharmacology volume 48, pages 37–53 (2023)

Endocannabinoids (eCBs) are lipid neuromodulators that suppress neurotransmitter release, reduce postsynaptic excitability, activate astrocyte signaling, and control cellular respiration. Here, we describe canonical and emerging eCB signaling modes and aim to link adaptations in these signaling systems to pathological states. Adaptations in eCB signaling systems have been identified in a variety of biobehavioral and physiological process relevant to neuropsychiatric disease states including stress-related disorders, epilepsy, developmental disorders, obesity, and substance use disorders. These insights have enhanced our understanding of the pathophysiology of neurological and psychiatric disorders and are contributing to the ongoing development of eCB-targeting therapeutics. We suggest future studies aimed at illuminating how adaptations in canonical as well as emerging cellular and synaptic

modes of eCB signaling contribute to disease pathophysiology or resilience could further advance these novel treatment approaches.

Functional implications of eCB signaling in neuropsychiatric disorders network effects and neural oscillations

Neural oscillations, particularly in the gamma range, have been associated with sensory perception, attention, and object recognition, amongst other functions. Gamma oscillations interact with theta oscillations, particularly in the hippocampus and neocortex, and play an essential role in spatial, episodic and working memory, both in animal models and humans. Neural oscillations are primarily orchestrated by GABAergic interneurons, and CB1Rs, being highly expressed on a subset of large cholecystinin-expressing GABAergic interneurons, are well placed to regulate neural oscillations and thereby influence behavioral and cognitive manifestations of brain oscillatory activity. Consistent with this anatomical distribution, the CB1R agonist CP55490 can reduce 40 Hz power in kainate-induced synchronous gamma oscillation in vitro in the hippocampal slices. Additionally, in vivo THC and CP55940 administration in rodents reduces neuronal synchrony, reduces power of local field potentials in various frequency bands in a dose dependent manner, and does so without substantial changes in average firing rates of neurons. Recurrent exposure to cannabinoids in adolescence, but not during adulthood, has been shown to reduce pharmacologically induced theta and gamma oscillations in rodents. A separate study found that repeated stimulation of CB1Rs during adolescence leads to a state of **disinhibition** in the prefrontal cortex (PFC), elicited by downregulation of the GABAergic inhibitory network. This could explain the increased vulnerability towards development of impairments in neural oscillatory activity and behavioral deficits observed with cannabinoid overuse during development. Acute cannabis use disrupts working and episodic memory in human subjects with a concomitant reduction in theta power and stimulus-locked event-related potentials (ERPs), which are a proxy of neuronal activity. Chronic cannabis consumption alters broadband neural oscillations in humans, particularly in gamma range. EEG recordings in humans have shown that intravenous administration of THC, at concentrations that induce psychotomimetic effects, disrupts gamma

range synchronization, which is inversely related to positive psychotic symptom severity. Studies showing gamma band abnormalities in schizophrenia patients raise the possibility that THC-induced psychotomimetic effects may be related to gamma alterations. Similarly, intravenous THC can reduce theta power and theta coherence between bi-frontal brain regions, which strongly correlates with positive psychotic symptoms. Thus, CB1R agonists can cause disruptions in network oscillations relevant to the subjective effects of cannabis intoxication. The degree to which specific CB1R populations and synaptic mechanisms contribute to these alterations is not well understood and represents an important area for continued investigation.

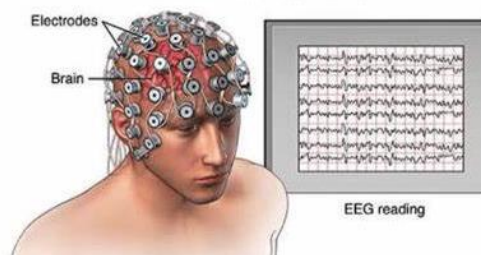
Acute Marihuana (THC) Exposure Produces a “Transient” Topographic Quantitative EEG Profile Identical to the “Persistent” Profile Seen in Chronic Heavy Users

Frederick A. Struve, Barbara R. Manno, and Joseph E. Manno

Clin Electroencephalogr. (2003) Apr;34(2):75-83.

In two published pilot studies and a controlled replication using screened normal, chronic marihuana (THC) use was associated with a **unique** topographic quantitative **EEG profile**, consisting of significant elevations of Absolute and Relative Power and Coherence of **alpha activity** over the bilateral frontal cortex as well as a significant decrease in alpha frequency. This report attempts to establish the causal influence of THC in the above findings by the transient production of this exact quantitative EEG profile in subjects who did not display it at the beginning. Using paced smoking of marihuana with high and low dose THC content and placebo marihuana in a counterbalanced design under double blind conditions, all four of the topographic features of chronic THC exposure were produced as transient effects by THC but not by placebo. Another recent study stated:

"Using a novel approach to EEG data, we demonstrate a **decrease** in interictal and ictal electrographic events in epileptic patients during marijuana use."



Electroencephalogram [EEG]

Epileptic spike and wave discharges monitored by EEG:



standard international 10-20 EEG lead placement system:

Laterality: Odd numbers = left side. Even numbers = right side.

“z” = midline.

Lobes: F = Frontal. T = Temporal. C = Central. P = Parietal .O = Occipital.

different frequencies

beta (>13 Hz) Beta activity is normally seen in frontocentral leads when awake. Beta activity may be accentuated by light sedation (e.g.,

benzodiazepines or propofol). Focal attenuation of beta activity may result from a cortical lesion (e.g., tumor, abscess, stroke) or from an intervening fluid collection (e.g., epidural or subdural hematoma).

alpha (8-13 Hz) Normal patients with closed eyes should have a background alpha rhythm which is predominant in the posterior leads.

theta (5-7 Hz) May be seen in drowsiness or encephalopathy.

delta (<5 Hz) May be seen in sleep, encephalopathy, or structural lesions.

continuity

Continuous EEG is a normal finding.

Nearly continuous: <10% is suppressed (<10 uV) or attenuated (>10 uV but <50% background amplitude).

Discontinuous (10-49% of the record is attenuated or suppressed).

Burst suppression or burst attenuation: >50% is suppressed or attenuated.

EEG explore the concepts of interictal and ictal events:

Interictal Events:

Definition: Interictal events or spikes, are large intermittent electrophysiological patterns observed between seizures in patients with epilepsy.

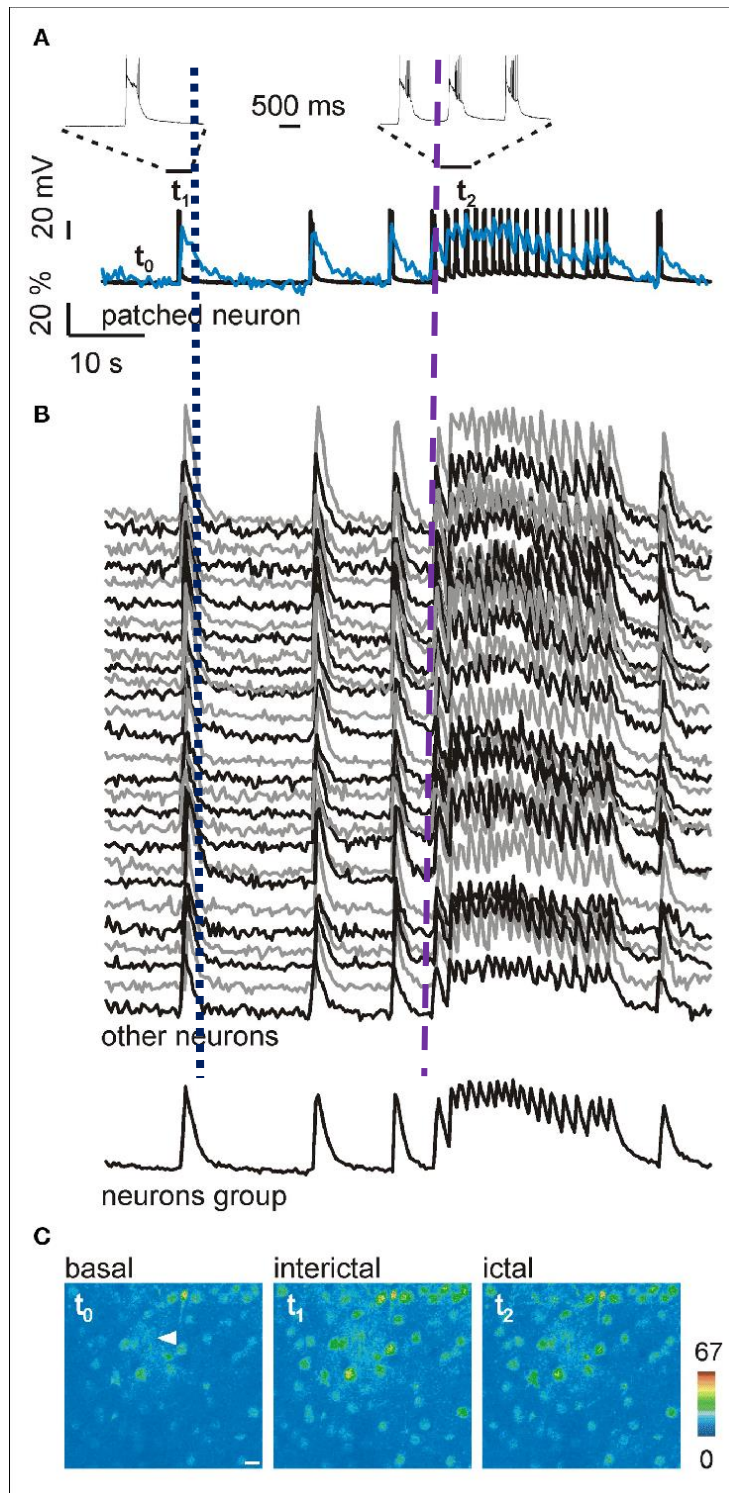
Characteristics: They occur more frequently than seizures.

Clinical Significance: Interictal spikes serve as markers of potentially epileptogenic tissue .Detecting these events helps clinicians identify areas of abnormal brain activity.

Ictal Events:

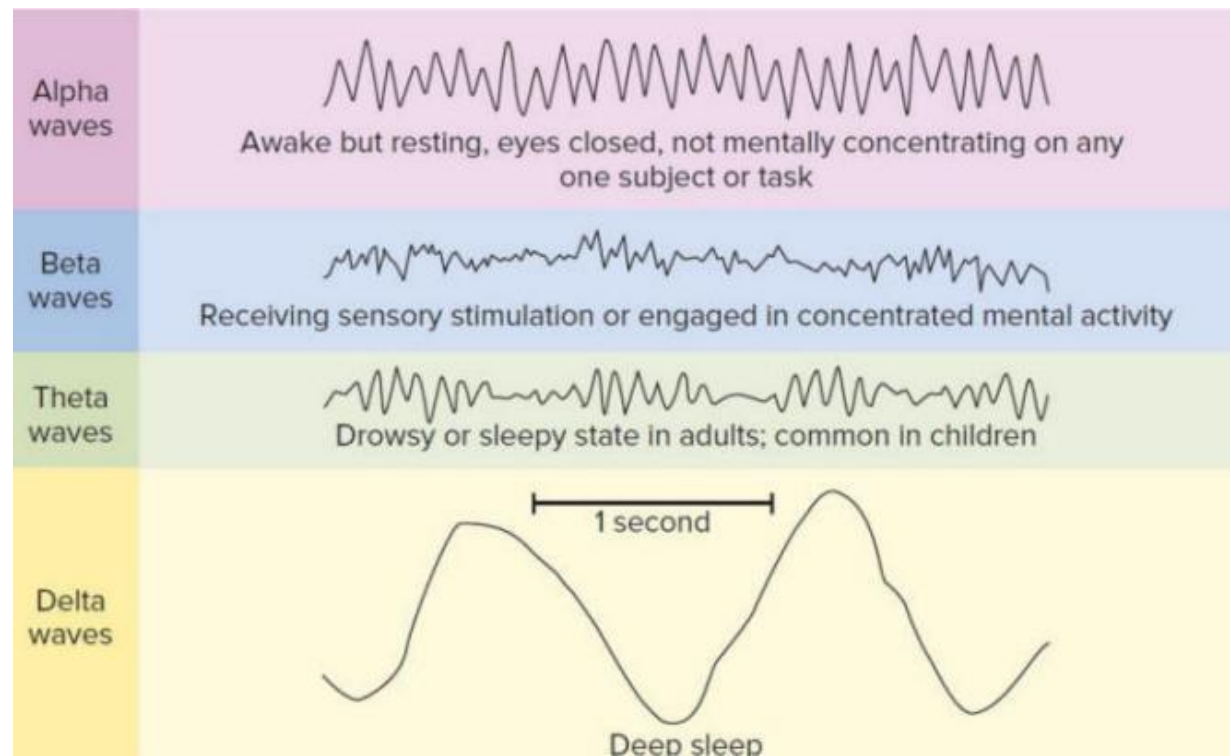
Definition: Ictal events refer to clinical and electrographic occurrences during a seizure.

Characteristics: They involve abnormal electrical activity in the brain during an actual seizure episode. Ictal events can manifest as various patterns, depending on the type of seizure.



Interictal and ictal events in **cortical neurons**. (A) AP bursts (black trace) and Ca²⁺ change (blue trace) from a patched neuron reflecting three successive isolated interictal discharges and a prolonged ictal discharge elicited by cortical slice perfusion with **picrotoxin/zero-Mg²⁺**. t_0 – t_2 mark the timing for the images shown in (C); insets, expanded time scale of an **interictal** event (left) and the initial AP bursts of the ictal discharge (right). (B) **Ca²⁺** changes from individual unpatched neurons and mean

Ca²⁺ change of all neurons from the field of recording (measured as a grouped ROI) which reflect the same epileptiform events shown in (A). (C) Pseudocolor images of a cortical slice showing the Ca²⁺ levels in basal conditions (**t₀**) and during an interictal (**t₁**) and an ictal event (**t₂**). The white arrowhead marks the patched neuron. Scale bar, 10 μm.



גלי אלפא – ערנות, מנוחה ורגיעה. גלי בטא – פעילות מנטלית, גירוי חושים.
גלי תטא – עייפות ובלבול במבוגרים ומצב נורמלי בילדים. גלי דלתא – שינה עמוקה.

Electrophysiological and behavioral correlates of cannabis use disorder.

Théo Andriot, Patrick Ohnmacht, Patrik Vuilleumier, Gabriel Thorens, Yasser Khazaal, Nathalie Ginovart & Tomas Ros

Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, Volume 22, pages 1421–1431(2022)

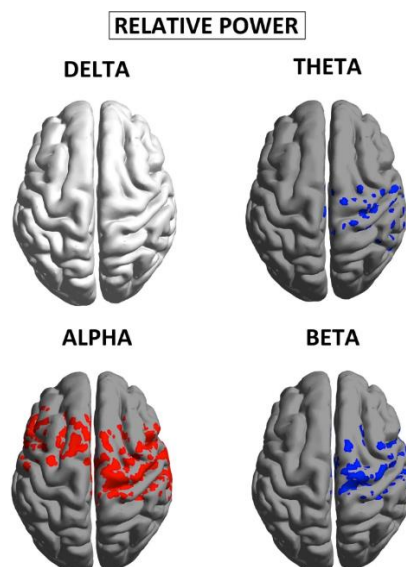
Abstract

Current research indicates deficits in cognitive function together with widespread changes in brain activity following long-term cannabis use. Cannabis use has been associated with excessive spectral power of the

alpha rhythm (8–12 Hz), which is also known to be modulated during attentional states. Recent neuroimaging studies have linked heavy cannabis use with structural and metabolic changes in the brain; however, the functional consequences of these changes are still not fully characterized. This study investigated the electrophysiological and behavioral correlates of cannabis dependence by comparing patients with a cannabis use disorder (CUD; N = 24) with cannabis nonuser controls (N = 24), using resting state electroencephalogram (EEG) source-imaging. In addition to evaluating mean differences between groups, we also explored whether EEG patterns were associated with individual cognitive-behavioral measures. First, we replicated historical findings of elevated levels of (relative) alpha rhythm in CUD patients compared with controls and located these abnormalities to mainly prefrontal cortical (PFC) regions. Importantly, we observed a significant negative correlation between alpha spectral power in several cortical regions and individual attentional performance in the Go/NoGo task. Because such relationship was absent in the nonuser control group, our results suggest that reduced prefrontal cortical activation (indexed by increased relative alpha power) could be partly responsible for the reported cognitive impairments in CUD. Our findings support the use of EEG as a noninvasive and cost-effective tool for biomarker discovery in substance abuse and have the potential of directly informing future intervention strategies.

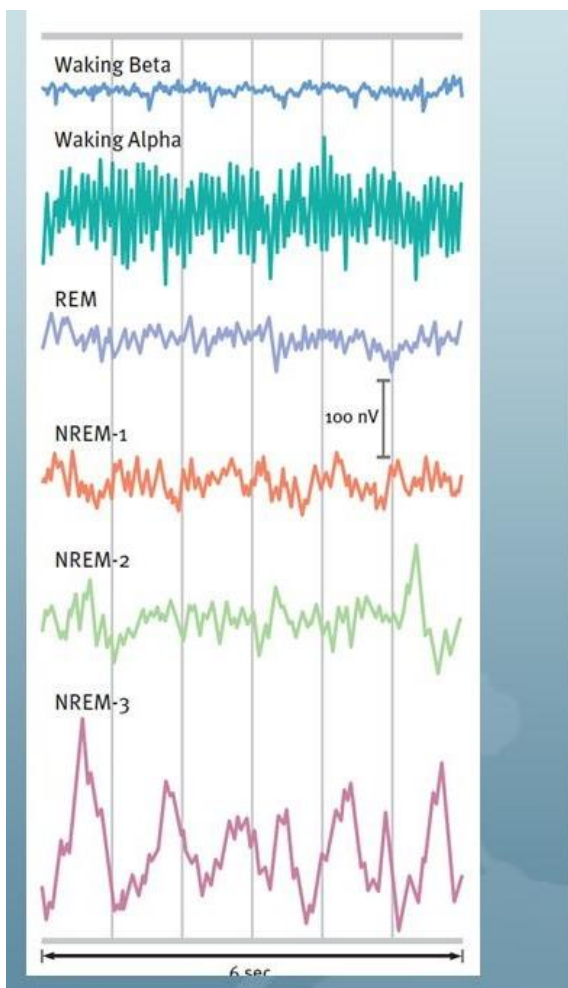
בהשפעת THC ניכרים שינויים ברורים בגלי המוח

גלי אלפא מתחזקים בעוד שגלי בטת ותטא נחלשים.



Relative spectral power, during eyes closed. p values of statistical differences in BrainNet viewer source-space between CUD patients [left] and nonuser controls [right]. **Red** indicates greater power for patients ($p < 0.05$); **blue** indicates greater power for controls ($p < 0.05$).

CUD was associated with relative **alpha power increases** within frontocentral regions, with a maximum in the sensorimotor cortex. On the other hand, relative **theta** and **beta** power were **reduced** within the temporal lobe. No significant differences were found in the **delta** band.



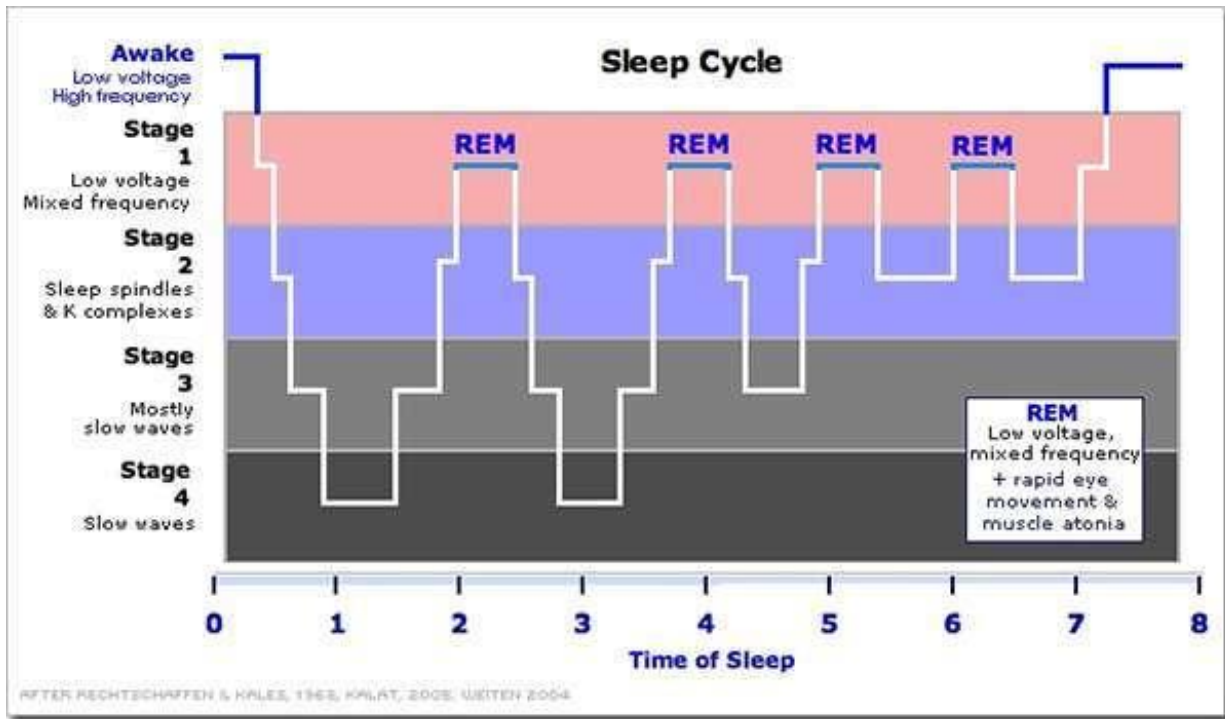
Sleep

- **BRAIN WAVES AND SLEEP STAGES**
 - Beta waves of an alert, waking state and the regular alpha waves of an awake, relaxed state differ from the slower, larger delta waves of deep NREM-3 sleep.
 - Although the rapid REM sleep waves resemble the near-waking NREM-1 sleep waves, the body is more aroused during REM sleep than during NREM sleep.

גלי ה**בטא** במצב דריכות וגלי ה**אלפא** במצב ערנות ורגיעה, שונים מגלי ה**דלתא** האיטיים והחזקים יותר בשלב השינה העמוקה NREM-3. גלי ה-REM המהירים דומים לגלי המוח במצב שלקראת ההתעוררות NREM-1.

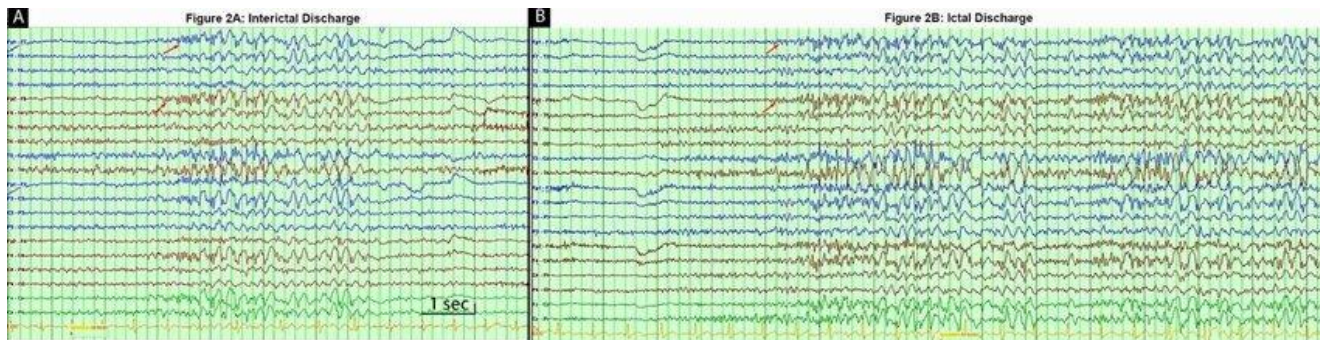
הגוף יותר פעיל במהלך שלב שנת ה-REM בהשוואה לשלבי שנת ה-NREM.

מחזורי השינה



ארבעה שלבים במהלך שבע שעות השינה. כל שעתיים בערך נכנסים לשנת REM (תנועות עיניים מהירות)

גלי המוח של חולי אפילפסיה



Interictal discharge

Ictal discharge.

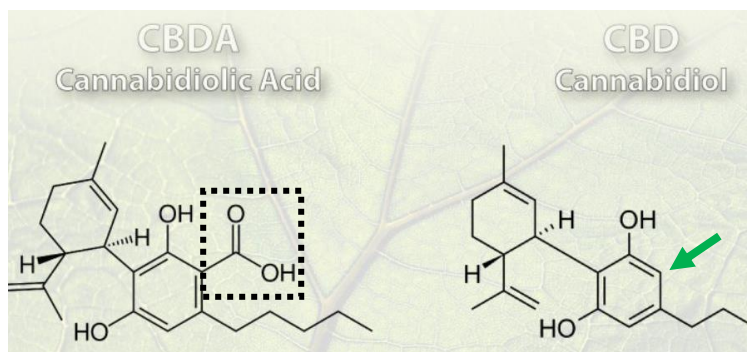
Effects of Marijuana on Ictal and Interictal EEG Activities in Idiopathic Generalized Epilepsy [IGE]

Journal of Clinical Neurophysiology 34(1):1 October 2016

Sanjeev Sivakumar, Deepti Zutshi, Navid Seraji-Bozorgzad, & Aashit K Shah.

Marijuana-based treatment for refractory epilepsy shows promise in surveys, case series and clinical trials. However, literature on their electroencephalography (EEG) effects is sparse. Our objective is to analyze the effect of marijuana on EEG in a 24-year-old patient with idiopathic generalized epilepsy (IGE) treated with cannabis. We blindly reviewed three long-term EEGs—a 24-hour study while only on antiepileptic drugs (AEDs), a 72-hour EEG with *Cannabis indica* smoked on days one and three in addition to AEDs and a 48-hour EEG with combination *C. indica/sativa* smoked on day one plus AEDs. Generalized spike-wave discharges and diffuse paroxysmal fast activity were categorized as interictal and ictal, based on duration of less than 10 seconds or greater, respectively. Data from three studies concatenated into contiguous time series, with usage of marijuana modeled as time dependent discrete variable while interictal and ictal events constituted dependent variables. ANOVA as initial test for significance followed by time-series analysis using Generalized Autoregressive Conditional Heteroscedasticity (GARCH) model was performed. Statistical significance for **lower inter-ictal events** (ANOVA $p=0.001$) was seen during *C. indica* use, but not for *C. indica/sativa* mixture ($p=0.629$) or ictal events ($p=0.087$). However, time-series analysis revealed a significant inverse correlation between marijuana use, with interictal ($p<0.0004$) and ictal ($p=0.002$) event rates. Using a novel approach to electroencephalographic data, we demonstrate a **decrease** in interictal and ictal electrographic events during marijuana use. Larger samples of patients and EEG, with standardized cannabinoid formulation and dosing are needed to validate our findings.

14. Isolate CBD - טיפול בעזרת קנבידיאול טהור



חימום הופך CBDA ל-CBD (דה-קרבוקסילציה)

Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report

J A S Crippa 1, J E C Hallak, J P Machado-de-Sousa, R H C Queiroz, M Bergamaschi, M H N Chagas, A W Zuardi.

J Clin Pharm Ther. 38(2):162-4 (2013).

What is known and objective: Cannabis withdrawal in heavy users is commonly followed by increased anxiety, insomnia, loss of appetite, migraine, irritability, restlessness and other physical and psychological signs. Tolerance to cannabis and cannabis withdrawal symptoms are believed to be the result of the desensitization of CB1 receptors by THC.

Case summary: This report describes the case of a 19-year-old woman with cannabis withdrawal syndrome treated with cannabidiol (CBD) for 10 days. Daily symptom assessments demonstrated the absence of significant withdrawal, anxiety and dissociative symptoms during the treatment.

Conclusion: **CBD can be effective for the treatment of cannabis withdrawal syndrome.**

Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders

Francisco Navarrete, María Salud García-Gutiérrez, Ani Gasparyan, Amaya Austrich-Olivares, and Jorge Manzanares.

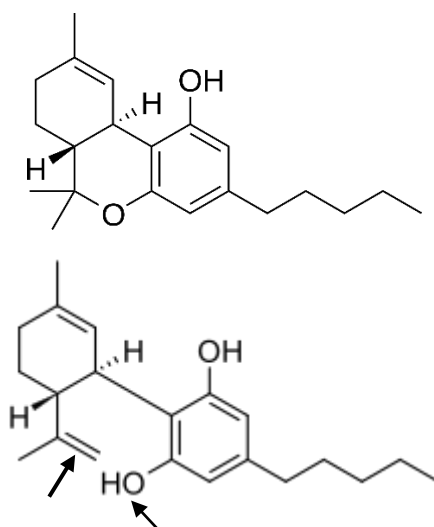
Front Pharmacol. 2021; 12: 626010.

Drug treatments available for the management of substance use disorders (SUD) present multiple limitations in efficacy, lack of approved treatments or alarming relapse rates. These facts hamper the clinical outcome and the quality of life of the patients supporting the importance to develop new pharmacological agents. Lately, several reports suggest that cannabidiol (CBD) presents beneficial effects relevant for the management of neurological disorders such as epilepsy, multiple sclerosis, Parkinson's, or Alzheimer's diseases. Furthermore, there is a large body of evidence pointing out that CBD improves cognition, neurogenesis and presents anxiolytic, antidepressant,

antipsychotic, and neuroprotective effects suggesting potential usefulness for the treatment of neuropsychiatric diseases and SUD. Here we review preclinical and clinical reports regarding the effects of CBD on the regulation of the reinforcing, motivational and withdrawal-related effects of different drugs of abuse such as alcohol, opioids (morphine, heroin), **cannabinoids** (THC), nicotine, and psychostimulants (cocaine, amphetamine). Furthermore, a special section of the review is focused on the neurobiological mechanisms that might be underlying the ‘anti-addictive’ action of CBD through the regulation of dopaminergic, opioidergic, serotonergic, and endocannabinoid systems as well as hippocampal neurogenesis. The multimodal pharmacological profile described for CBD and the specific regulation of addictive behavior-related targets explains, at least in part, its therapeutic effects on the regulation of the reinforcing and motivational properties of different drugs of abuse. Moreover, the remarkable safety profile of CBD, its lack of reinforcing properties and the existence of approved medications containing this compound (Sativex[®], Epidiolex[®]) increased the number of studies suggesting the potential of CBD as a therapeutic intervention for SUD. The rising number of publications with substantial results on the valuable therapeutic innovation of CBD for treating SUD, the undeniable need of new therapeutic agents to improve the clinical outcome of patients with SUD, and the upcoming clinical trials involving CBD endorse the relevance of this review.

The results from basic and clinical studies suggested that CBD may present beneficial effects for the management of neurological disorders such as epilepsy, multiple sclerosis, Parkinson’s or Alzheimer’s diseases. Moreover, there is a growing body of evidence suggesting that CBD improves cognition and neurogenesis, and presents antipsychotic, anxiolytic and antidepressant-like effects. All these potential therapeutic actions of CBD are due to its multiple pharmacological mechanisms. CBD was proposed to directly or indirectly modulate the function of more than 65 targets in the central nervous system (CNS), including cannabinoid receptors (CB1, CB2), GPR55 receptor, vanilloid receptor TRPV1, serotonin 5HT1a receptor, the anandamide (AEA) hydrolyzing enzyme (fatty acid amide hydrolase, FAAH) or the adenosine transporter. However, additional studies are needed to precisely determine the target engagement profile of CBD.

Importantly, CBD lacks addictive potential in contrast to THC. Several studies in animals and humans demonstrated the absence of rewarding properties. Indeed, recent studies carried out in mice further demonstrate that CBD is not an addictive substance. A range of CBD doses were evaluated in different animal models of addiction commonly used to assess the reinforcing and motivational properties of drugs (conditioned place preference (CPP) and oral self-administration (SA)). Also, withdrawal-related signs were analyzed after the abrupt cessation of CBD chronic administration. Interestingly, CBD did **not** induce CPP, oral SA or withdrawal-related signs, findings that suggested the lack of rewarding effects of CBD. Moreover, CBD presents an excellent safety profile supported by both animal and clinical studies. Proof of this is the recent marketing of the drug Epidiolex®, a 99% pure oral CBD extract for the treatment of refractory childhood epilepsies (Lennox-Gastaut and Dravet syndrome). Likewise, nabiximols is another marketed formulation containing CBD and THC (25 and 27 mg/ml, respectively) under the trade name Sativex®. Nabiximols is an oromucosal spray widely employed for the treatment of muscle spasticity in multiple sclerosis [MS] patients.



Chemical structures of tetrahydrocannabinol [THC] (top) and cannabidiol [CBD] (bottom).

Nabiximols (trade name "Sativex") is a specific Cannabis extract that was approved in 2010 as a botanical drug in the United Kingdom. Nabiximols is sold as a mouth spray intended to alleviate neuropathic pain, spasticity, overactive bladder, and other symptoms of multiple sclerosis; it was developed by the UK company GW Pharmaceuticals. In 2019, it was proposed that following application of the spray, nabiximols is

washed away from the oral mucosa by the saliva flow and ingested into the stomach, with subsequent absorption from the gastro-intestinal tract. Nabiximols is a combination drug standardized in composition, formulation, and dose. Its principal active components are the cannabinoids: tetrahydrocannabinol (**THC**) and cannabidiol (**CBD**). Each spray delivers a dose of 2.7 mg THC and 2.5 mg CBD.

In 2003, GW Pharmaceuticals partnered with Bayer to market the drug under the brand name Sativex. In 2011, GW licensed the rights to commercialize nabiximols to Novartis for Asia (excluding China and Japan), Africa and the Middle East (excluding Israel).

Therefore, the versatile pharmacological profile and safety of CBD support its therapeutic potential in the management of SUD. This review focuses on collecting all the available evidence about the effects of CBD on the different aspects that accompany drug dependence (reinforcement, motivation, contextual conditioning, relapse, withdrawal syndrome or motor sensitization). Also, it covers all the mechanisms proposed to mediate the CBD actions on drug addiction.

CBD and Cannabis

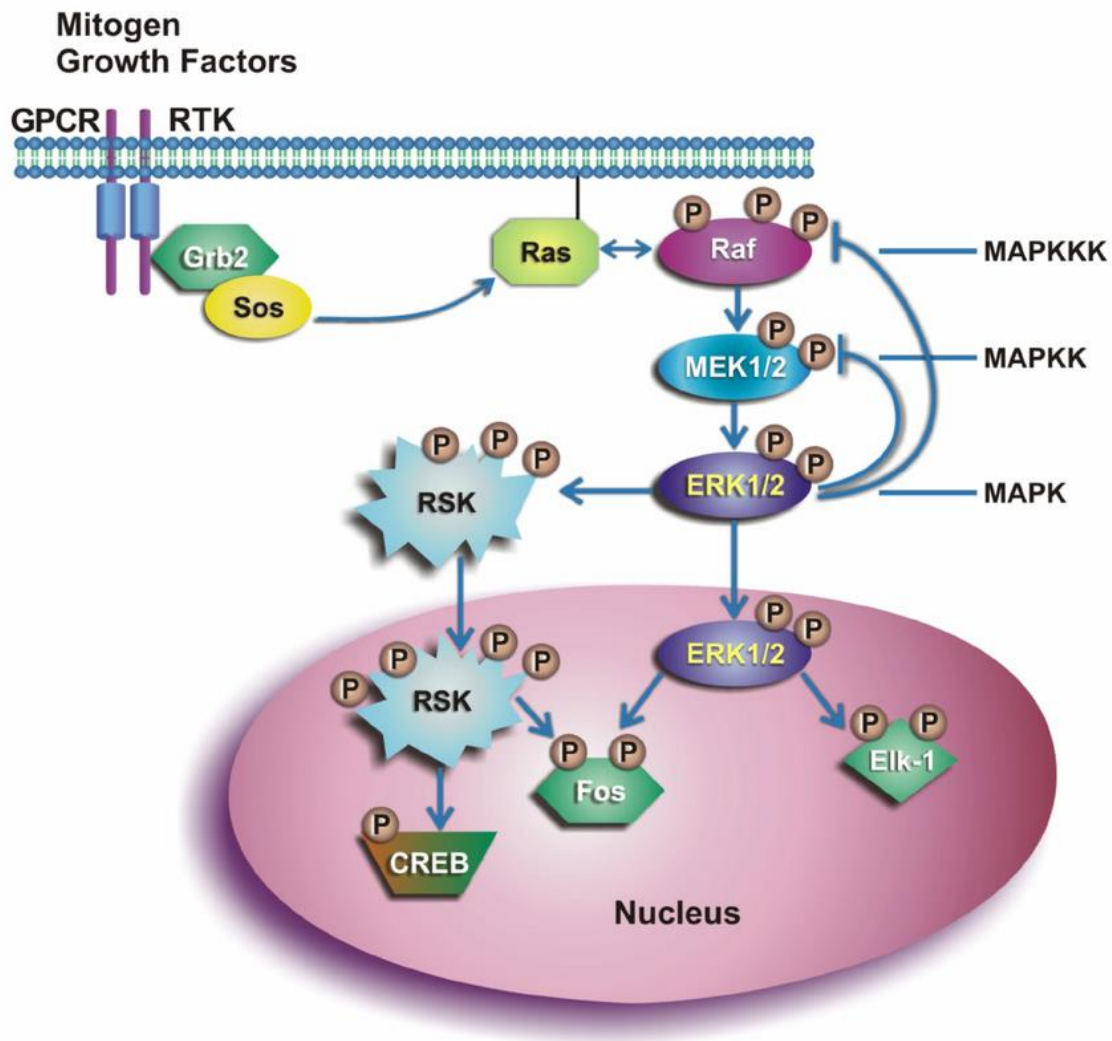
Cannabis is the second smoked substance of abuse after tobacco and the most consumed illicit drug worldwide. The use of cannabis is growing due to the increasing legalization trend for medicinal and recreational purposes. Furthermore, according to recent studies, THC concentrations in cannabis doubled in the past decade and consequently the content of CBD substantially dropped to an almost non-detectable level. This scenario facilitates cannabis consumption and may lead to the development of dependence criteria in the context of cannabis use disorder (CUD), affecting approximately 22 million people. CUD is associated with disruptions in social, occupational, recreational activities and mental health problems. The latter includes impaired cognition abilities and motor coordination, euphoria, depression, psychosis, dependence and withdrawal syndrome (Patel and Marwaha, 2020). Although not medically serious, cannabis withdrawal should be a focus of treatment because one-half of the patients in treatment for CUD report withdrawal-related symptoms and it may serve as a negative reinforcement for relapse to cannabis use in individuals trying to abstain (Budney and Hughes, 2006; Levin et al., 2010; Gorelick et al., 2012).

Nowadays there is **no** official drug approved for the treatment of CUD by the main drug regulatory authorities (i.e., European Medicine Agency (EMA) or US Food and Drug Administration (FDA)). Many studies were carried out to find out new pharmacotherapies with two main aims: 1) to identify medications to attenuate symptoms of cannabis withdrawal, and 2) to identify medications to reduce subjective and reinforcing effects of cannabis. Some off-label pharmacological interventions targeting distinct neurotransmitter systems involved in drug dependence were investigated. Recently, the pharmacological modulation of the cannabinoid system gained great interest as a potential therapeutic approach for CUD. Particularly, in the last years CBD attracted much attention as a pharmacological tool for the treatment of CUD due to its safety and multimodal pharmacological profile. Also, it has been proposed that CBD may reduce the negative psychotropic effects of THC (Niesink and van Laar, 2013; Freeman et al., 2019) and might potentiate its positive therapeutic actions (Russo and Guy, 2006; McPartland and Russo, 2014).

Several studies carried out with cannabis users classified them according to the higher or lower CBD:THC ratio of their smoked cannabis. Interestingly, **CBD reduces the rewarding effects of THC** since cannabis smokers (n = 94) with high CBD:THC ratio showed reduced attentional bias to drug stimuli and lower self-rated liking of cannabis. Another study recruited cannabis users (n = 134) that were classified based on levels of CBD in their own chosen cannabis, low (0.14%) vs. high (0.75%). CBD-enriched cannabis did not cause the deficits of immediate and delayed prose recall that were caused by CBD-poor cannabis, and users habitually exposed to CBD-rich cannabis relatively preserved recognition memory vs. CBD-poor cannabis users. Likewise, the analysis of cannabinoids in hair samples collected from 140 individuals allowed the comparison between “THC only”, “THC + CBD” and “no cannabinoid” groups in terms of schizophrenia-like symptoms. The “THC + CBD” group showed lower levels of positive psychotic symptoms compared with the “THC only” and “no cannabinoid” groups. These findings are relevant for the therapeutic and public health implications, suggesting that for recreational cannabis users and for those patients taking medicinal cannabis, a more balanced CBD to THC concentration would improve therapeutic endpoints while minimizing side effects.

In a recent clinical trial with healthy volunteers (n = 17) experienced with cannabis (not regular users), functional Magnetic Resonance Imaging (**fMRI**) studies were performed to investigate the effects of THC (8 mg) and THC + CBD (8 mg + 10 mg) on resting-state brain functional connectivity. CBD restored the THC-induced disruption of the salience network, effect that authors associated with its potential to treat disorders of salience such as psychosis and addiction. Likewise, another study enrolling frequent and infrequent cannabis users (n = 36) evaluated the effects of THC alone (8 mg) and THC combined with low (4 mg) or high (400 mg) doses of CBD. The results showed that only the high dose of CBD reduced the intoxicating effects of THC. In addition, the cannabinoid spray Sativex (1:1 ratio of CBD:THC) at low doses reduces some of the effects produced by THC, including subjective ratings of intoxication and abuse/dependence. Also, CBD:THC (1:1 or 1:10 ratios) reversed the conditioned place aversion (CPA) induced by the acute injection of THC (10 mg/kg) in Long Evans rats. The protective effects of CBD alone on THC-induced impairments were extensively explored in preclinical and clinical studies. For instance, the administration of CBD (0.5 mg/kg) to rhesus monkeys challenged with THC (0.2, 0.5 mg/kg) significantly attenuated THC-induced cognitive disturbances.

CBD reduced anxiety and improved fear-related responses induced by THC in male Sprague Dawley rats via a bidirectional control of **ERK1-2 phosphorylation**.



The **MAPK/ERK pathway** (also known as the Ras-Raf-MEK-ERK pathway) is a chain of proteins in the cell that communicates a signal from a receptor on the surface of the cell to the DNA in the nucleus of the cell.

The signal starts when a signaling molecule binds to the receptor on the cell surface and ends when the DNA in the nucleus expresses a protein and produces some change in the cell, such as cell division. The pathway includes many proteins, such as mitogen-activated protein kinases (MAPKs), originally called extracellular signal-regulated kinases (ERKs), which communicate by adding phosphate groups to a neighboring protein (phosphorylating it), thereby acting as an "on" or "off" switch.

When one of the proteins in the pathway is mutated, it can become stuck in the "on" or "off" position, a necessary step in the development of many cancers. In fact, components of the MAPK/ERK pathway were first discovered in cancer cells, and drugs that reverse the "on" or "off" switch are being investigated as cancer treatments.

In C57BL/6J mice, CBD (3 mg/kg) significantly blunted the cognitive alterations induced by THC (1 mg/kg) administration in an object recognition task. In the clinical setting, CBD (1 mg/kg) blocked the anxiety induced by THC (0.5 mg/kg). Furthermore, CBD pre-treatment (600 mg) inhibited THC (1.5 mg)-induced paranoia, inhibited the detrimental effects of THC on episodic memory and decreased the proportion of participants experiencing clinically significant acute THC psychosis. Importantly, the restorative properties of CBD were also explored in 18 regular cannabis users (heavy and light users) enrolled in a 10 weeks open-label pragmatic trial. Authors measured baseline and post-CBD hippocampal subregions volumes by structural fMRI. CBD restored cannabis-induced anatomical disturbances in the subicular and CA1 subfields of the hippocampus (HIPP) in current cannabis users, especially in those with greater lifetime exposure. In the same study, CBD improved psychological symptoms (depressive and psychotic-like traits) and cognition (attentional switching, verbal learning, and memory) in dependent cannabis users.

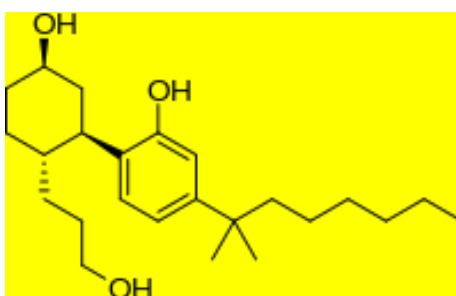
Considering the significant CBD-mediated attenuation of the negative outcomes induced by THC, as well as the promising effects of cannabinoid agonist substitution approaches employing synthetic derivatives of THC (e.g., dronabinol, nabilone), there has been a growing interest in the therapeutic potential of the combination CBD:THC for the treatment of distinct aspects of CUD. Cannabis-dependent treatment seekers (n = 51) received nabiximols (maximum daily doses: 80 mg CBD/86.4 mg THC, oromucosal spray) or placebo with standardized psychosocial interventions. Nabiximols significantly **reduced the severity of cannabis withdrawal** and prolonged the retention in withdrawal treatment. Later, Trigo et al. first explored the effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex (maximum daily doses: 100 mg CBD:108 mg THC, oromucosal spray) on cannabis withdrawal and craving. High fixed Sativex doses were well tolerated and significantly attenuated cannabis withdrawal while craving was similar compared to placebo. Second, the effects of self-titrated Sativex doses combined with motivational enhancement therapy and cognitive behavioral therapy (MET/CBT) on cannabis withdrawal, use and craving were evaluated. Self-titrated Sativex (maximum daily doses: 105 mg CBD/113.4 mg of THC, oromucosal spray) with MET/CBT significantly decreased cannabis use

and **prevented cannabis withdrawal** under abstinence conditions in these case series (Trigo et al., 2016). Third, the same previous experimental design was employed to evaluate the tolerability, safety, and efficacy of nabiximols (maximum daily doses: 100 mg CBD:108 mg THC, oromucosal spray). Cannabis use as well as craving were reduced in nabiximols-treated patients compared with placebo, although no differences were found on withdrawal scores. Finally, a clinical trial examined the safety and efficacy of nabiximols treatment (up to 32 oromucosal sprays containing 86.4 mg THC/80 mg CBD), combined with individual CBT. Interestingly, the nabiximols group reported significantly less days using cannabis than the placebo group while both groups improved to a comparable degree on a range of secondary cannabis-related and general health and psychosocial outcomes.

One of the major concerns of the cannabinoid replacement therapy is whether the presence of THC in nabiximols could be problematic, especially in the still unexplored long-term treatment of CUD. For this reason, special attention has been paid to the evaluation of the clinical efficacy of CBD alone. The potential therapeutic usefulness of CBD for the treatment of CUD was investigated in some case report clinical studies. Crippa et al. administered CBD for 11 days (300 mg on day 1, 600 mg on days 2–10, and 300 mg on day 11, capsules, p.o.) to a 19-year-old female with cannabis dependence who experienced withdrawal syndrome when she tried to cease cannabis use. Daily assessments showed a **rapid decrease in withdrawal symptoms** leading to a score of zero in all tests by day 6. A 6-month follow-up showed a relapse in cannabis use but at a lower frequency (once or twice a week vs. 7 days a week). Another case report study evaluated the use of a CBD oil in a 27-year-old male presenting a long-standing diagnosis of bipolar disorder (BPD) and a daily addiction to cannabis use. After initiating the treatment with CBD oil (18–24 mg/day, oromucosal spray), the patient reported a decrease in the anxiety level and sleep disturbances, as well as a complete cessation of cannabis use (Shannon and Opila-Lehman, 2015). A multi-site clinical study analyzed the effects of oral CBD (0, 200, 400, 800 mg, capsules, p.o.) on the reinforcing, subjective, cognitive, and physiological effects of smoked cannabis. CBD was administered 90 min prior to smoking half of a cannabis cigarette by non-treatment-seeking healthy cannabis users (n = 31) during 8 outpatient sessions. No

difference was found in comparison with placebo-treated patients. This may be due to the acute CBD treatment, the study population (non-treatment-seeking patients) or the poor bioavailability of oral CBD. Recently, a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial was carried out to identify efficacious doses of CBD (200, 400 and 800 mg, capsules, p.o., 4 weeks) for the treatment of CUD. Following a 2-stages design with 82 participants meeting CUD criteria from DSM-5 (48 in stage 1 and 34 in stage 2), CBD efficacy was determined according to urinary 11-nor-9-carboxy- δ -9-tetrahydrocannabinol (**THC-COOH**):**creatinine** ratio and/or increased days per week with abstinence from cannabis during treatment. CBD 400 and 800 mg doses were well tolerated and more efficacious than placebo at **reducing cannabis use** (Freeman et al., 2020). Another recent clinical study also explored the effects of CBD (Epidiolex, up to 800 mg, solution, p.o., 6 weeks treatment period) in cannabis dependent subjects (n = 10). Although no significant differences were found, cannabis consumption was higher in the CBD-treated group. However, as stated by the authors, more participants are necessary to draw definitive conclusions from this study. Interestingly, two clinical trials have been recently registered to explore the effects of long-term administration of CBD (up to 600 mg, capsules, p.o., 6 or 12 weeks, respectively) on psychiatric symptoms, cognition, and cannabis consumption in patients with recent-onset **psychosis** and comorbid cannabis use. Apart from the valuable information provided by clinical studies, it is essential to analyze the effects of CBD on behavioral and neurobiological alterations related with cannabis dependence at the preclinical level.

For that purpose, our laboratory was the first to explore CBD actions (5, 10 and 20 mg/kg, i.p.) in an animal model of spontaneous cannabinoid withdrawal syndrome developed after 7 days of treatment with **CP-55,940** (a **45-fold more potent** cannabinoid 1 receptor (CB1R) agonist compared to THC).



CP 55,940 is a synthetic cannabinoid which mimics the effects of naturally occurring THC (the psychoactive compounds found in cannabis). CP 55,940 was created by "**Pfizer**" in 1974 but was never marketed. It is currently used as a research tool to study the endocannabinoid system.

Invention of synthetic cannabinoids by Pfizer is an **UNETHICAL SCIENCE**.

Pharmacology

CP 55,940 is **45 times more potent than Δ^9 -THC**, and fully antagonized by rimonabant (SR141716A). It is considered a full agonist at both CB1 and CB2 receptors and has K_i values of 0.58 nM and 0.68 nM respectively, but is an antagonist at **GPR55**, the putative "CB3" receptor. CP 55,940 binding has been detected in the cytosol of rat brain cerebral cortex. It can **upregulate** 5-HT_{2A} receptors in mice.

In vitro studies: CP 55,940 induced cell death in NG 108-15 Mouse neuroblastoma x Rat glioma hybrid brain cancer (genetically engineered mouse x rat brain cancer) cells.

In vivo studies: CP 55,940 showed protective effects on rat brain mitochondria upon paraquat exposure.

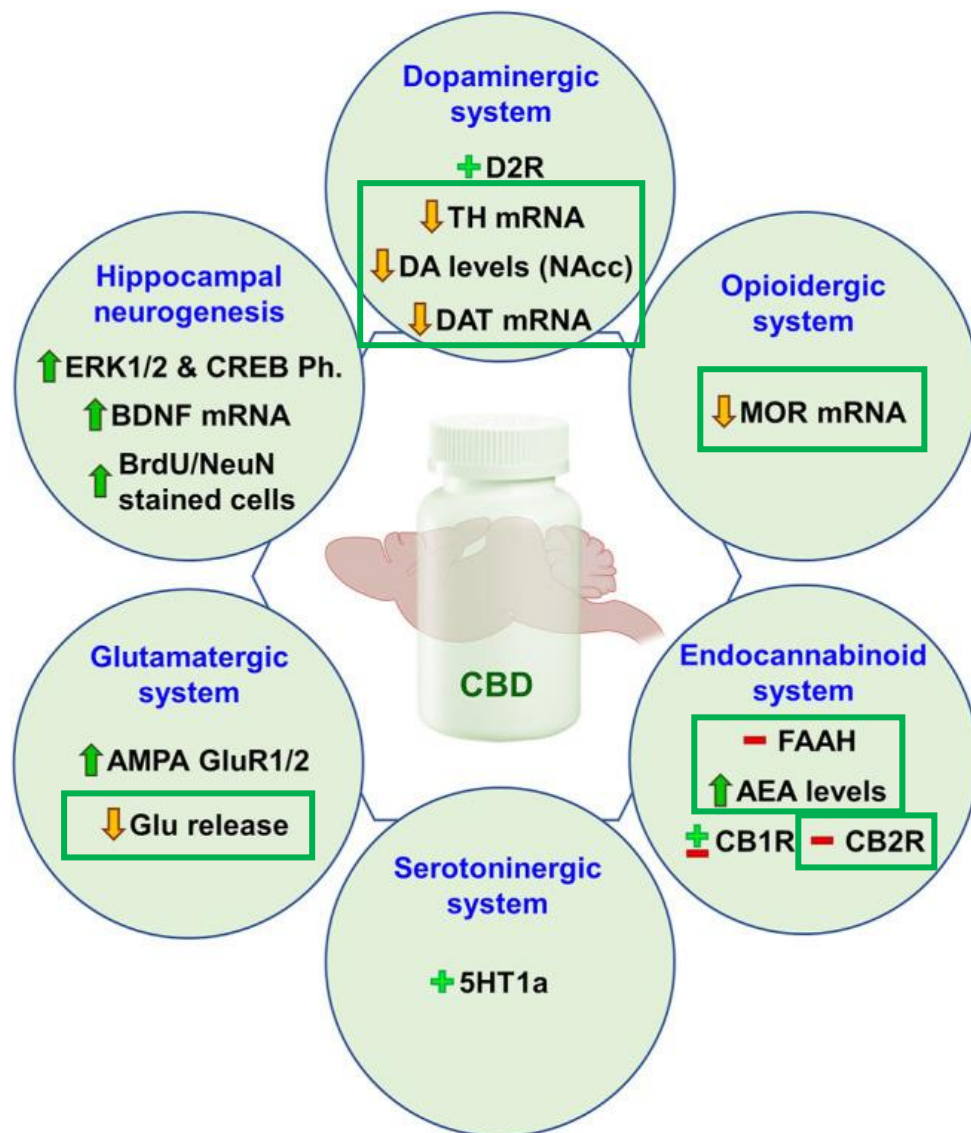
It also showed neuroprotective effects by reducing intracellular calcium release and reducing hippocampal cell death in cultured neurons subjected to high levels of NMDA.

Withdrawal-related behavioral signs were evaluated by measuring motor activity, somatic signs, and anxiety-like behavior in abstinent C57BL/6J mice treated with CBD or its corresponding vehicle. In addition, real-time PCR (**RT-PCR**) analyses were performed to evaluate changes in the **gene expression** of relevant targets of the cannabinoid, dopaminergic, and opioidergic systems. Interestingly, CBD administration significantly blocked the increase in motor-activity, number of rearings, rubbings, and jumpings associated with spontaneous cannabinoid withdrawal, and normalized the decrease in the number of groomings. Furthermore, the **anxiogenic-like effect** observed in abstinent mice was completely abolished by CBD. These effects were associated with a CBD-induced up-regulation of **tyrosine hydroxylase (TH)** in the ventral tegmental area (VTA) and cannabinoid 2 receptor (CB₂R) in the nucleus accumbens

(NAc), whereas a down-regulation of mu-opioid receptor (MOR) and CB1R in the NAc. Also, a recent study was aimed to evaluate if CBD (0–20 mg/kg, i.p.) improves cognitive deficits and withdrawal signs induced by cannabinoid CB1/CB2 receptor agonists such as THC. CB1R antagonist (SR141716 "rimonabant") administration precipitated withdrawal signs in chronically THC-treated C57BL/6J mice, and they were not attenuated by CBD. However, the lack of CBD-induced withdrawal signs or cognitive performance impairment, together with the robust anxiolytic effect led the authors to conclude that CBD as a monotherapy might be a safer pharmacological agent for the treatment of several disorders.

According to the previous evidence, it seems that CBD could play a crucial role in the management of CUD. The clinical studies that are underway as well as future investigations will be decisive to determine the therapeutic application of CBD to treat cannabis addiction.

Tyrosine hydroxylase or tyrosine 3-monooxygenase is the enzyme responsible for catalyzing the conversion of the amino acid **L-tyrosine** to L-3,4-dihydroxyphenylalanine (**L-DOPA**). It does so using molecular oxygen (O₂), as well as iron (Fe²⁺) and tetrahydrobiopterin [THB] as cofactors. L-DOPA is a precursor for dopamine [DA], which, in turn, is a precursor for the important neurotransmitters norepinephrine [NE] (noradrenaline) and epinephrine (adrenaline) [E]. Tyrosine hydroxylase catalyzes the rate limiting step in this synthesis of catecholamines. In humans, tyrosine hydroxylase is encoded by the *TH* gene, and the enzyme is present in the CNS, peripheral sympathetic neurons and the adrenal medulla. Tyrosine hydroxylase, phenylalanine hydroxylase and tryptophan hydroxylase together make up the family of **aromatic amino acid hydroxylases (AAAHs)**.



Main preclinical findings regarding the neurobiological mechanisms underlying the “**anti-addictive**” potential of **CBD** in relation with dopaminergic, opioidergic, endocannabinoid, serotonergic, and glutamatergic systems, as well as hippocampal neurogenesis.

D2r, dopamine receptor 2; TH, tyrosine hydroxylase; DA, dopamine; NAcc, nucleus accumbens; MOR, mu-opioid receptor; FAAH, fatty acid amide hydrolase; AEA, anandamide; CB1R, cannabinoid receptor 1; CB2R, cannabinoid receptor 2; 5HT1a, serotonin receptor 1a; AMPA GluR1/2, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid glutamate receptor 1/2; Glu, glutamate; CREB, cAMP response element-binding protein; Ph., phosphorylation; BDNF, brain-derived neurotrophic factor.

15. טיפולים בעזרת צמחי מרפא

הטיפולים הטבעיים היעילים ביותר לטיפול בהפרעות שינה הם אכילת שמן ולריאן וטה מתפרחות כשותנית [*HUMULUS LUPULUS*].

ולריאן רפואי כטיפול בנדודי שינה

הוולריאן הנו צמח רב-שנתי בעל פרחים לבנים או ורודים שמוצאו באירופה ובחלק מאסיה. רבות נכתב על השימוש בו כמשרה שינה טבעי. השאלה היא עד כמה השימוש בצמח ולריאן לנדודי שינה יעיל ובטוח מנקודת מבט רפואית?

מנגנון הפעולה

חלקי הוולריאן בהם נעשה שימוש הם השורש וקנה השורש. הסברה היא שפעולתו המרגיעה של הצמח קשורה לשילוב של מספר רכיבים בצמח המגבירים את רמות ה-GABA במוח. רכיבים אלה כוללים: חומצות אמינו, שמן נדיף, פלבנואידים (קבוצת תרכובות עם פוטנציאל טיפול בדלקות ואלרגיות) ופנולים (קבוצת תרכובות אורגניות).

הממצאים שעלו במחקרים רבים, מצביעים על היעילות של צמח ולריאן בצמצום פרק הזמן הנדרש לנבדקים כדי להירדם. כמו כן לעזור בשינה טובה ואיכותית יותר. מבין המינים הרבים של הצמח, נחקרו רק השורשים המעובדים בקפידה של ולריאן רפואי (*Valeriana officinalis*).



Adverse effects of valerian: Because the compounds in valerian produce central nervous system (CNS) depression, they should not be used with other depressants, such as ethanol (drinking alcohol), benzodiazepines, barbiturates, opiates, kava, or antihistamine drugs.

As an unregulated product, the concentration, contents, and potential contaminants in valerian preparations cannot be easily determined. Because of this uncertainty and the potential for toxicity in the fetus and hepatotoxicity in the mother, valerian use is discouraged during pregnancy. Headache and diarrhea have occurred among subjects using valerian in clinical studies.

Effect on cats: Valerian root is a cat attractant, containing attractant semiochemicals in a way like catnip, which can lead to a behavior modification effect in cats. Its roots and leaves are one of three alternatives for the one-third of domesticated or medium-sized cats who do not feel the effects of catnip. Valerian root has also been reported to be attractive to rats and used to attract members of the family Canidae to traps.

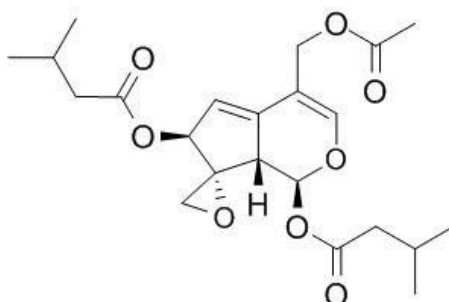
השפעת ולריאן הודי על לחץ נפשי ודיכאון

הדו"ח הקליני בוצע בהודו ופורסם בשנת 2007. השתתפו בו 33 נבדקים. 20 גברים, 13 נשים. ממוצע גילאים 34.2 שנים. הנבדקים קיבלו תמצית ולריאן הודי (*Valeriana wallichii*) בקפסולות במינון של 500 מ"ג פעמיים ביום, לאחר ארוחה. במהלך המחקר חולקו שאלוני דירוג פסיכולוגי סטנדרטיים ובוצעו בדיקות קליניות מקיפות. תוצאות הניסוי הצביעו על הפחתת עוצמת החרדה והלחץ נפשי לצד שיפור משמעותי בדיכאון.

Valeriana jatamansi, formerly known as *Valeriana wallichii*, is a rhizome herb of the genus *Valeriana* and the family *Valerianaceae* also called Indian Valerian or Tagar-Ganthoda, not to be confused with ganthoda, the root of Indian long pepper. It is an herb useful in Ayurvedic medicine used as an analeptic, antispasmodic, carminative, sedative, stimulant, stomachic, and nervine.

The genus *Valeriana*, with about 200 species, belongs to the family *Valerianaceae* and has a distribution throughout the world. The Indian Valerian has long been used in Ayurveda (*Charak Samhita* and *Susruta*) and Unani systems of medicine, which describe its use in obesity, skin

disease, insanity, epilepsy and snake poisoning. The crude drugs from roots/ rhizomes and Valerian derived phytomedicines are used as mild sedatives in pharmaceutical industry. The activity is largely attributed to the presence of **valepotriates**.



ולפוטריאט



ולריאן הודי

מחקר, שבוצע על ידי המרכז הרפואי הבינ"ל מאיו קליניק, בשנת 2011. נבדקה ההשפעה של צריכת ולריאן רפואי על השינה של 227 חולים אונקולוגיים. במהלך הטיפול במחלה. לנבדקים ניתנה קפסולה של 450 מ"ג, שעה לפני שעת השינה, למשך 8 שבועות. מחקר זה לא הצליח להוכיח שיפור בשינה בקרב חולים אונקולוגים בעקבות נטילת ולריאן. עם זאת, חל שיפור בפרמטרים חשובים אחרים, ביניהם עייפות.

המינון האופטימלי אינו לגמרי ברור. נראה שהאפקט המרבי של ולריאן רפואי מושג לאחר נטילה קבועה במשך שבועיים לפחות.

כיוון שמינון הוולריאן אינו אחד במחקרים שבוצעו, ומאחר ובחלק מהמחקרים לא הייתה הקפדה על המינון, אין בידינו מידע מדויק ומהימן לגבי המינון האפקטיבי ביותר. כמו כן לא ברור מהו משך הזמן שיש לצרוך על מנת להגיע לתוצאות אופטימליות.

תופעות לוואי

ככלל, ולריאן נחשב לצמח מרפא בטוח לשימוש. עם זאת, קיימת אפשרות שיופיעו תופעות לוואי לאחר הנטילה – כמו סחרחורות, חוסר שינה, כאבי ראש ובעיות במערכת העיכול.

השימוש בוולריאן אינו בטוח בקרב נשים הרות או מניקות ולא ידוע אם בטוח לשימוש בקרב פעוטות מתחת לגיל 3. במידה ואתם סובלים ממחלת כבד יש להימנע מלקיחה. כמו כן, אין לנהוג או לבצע פעולות שדורשות ריכוז וערנות.

אינטראקציה בין תרופתיות

ישנה אפשרות לאינטראקציה בין ולריאן ותרופות אחרות המחייבות מרשם או טבעיות כמו פרע מחורר (היפריקום). הצמח עלול להגביר את ההשפעה של תרופות שינה ולהפריע לפעולתן של תרופות מסוימות. בנוסף עלול להגביר את האפקט של במזודיאזפינים, אלכוהול וסמים.

פיקוח על תוספים

הפיקוח על השיווק והייצור של תוספי תזונה וצמחי מרפא אינו הדוק כמו הפיקוח על תרופות המחייבות מרשם. לכן לא תמיד ניתן לדעת מה יש בתוסף שעלול לכלול גם מרכיבים אחרים שאינם זקוקים להם או עלולים להזיק. לכן כדאי לקחת בחשבון ש"טבעי" זה לא בהכרח בטוח.

טיפול בהפרעות שינה בעזרת כשותנית *Humulus lupulus*

כשותנית אשר משמשת בתעשיית הבירה היא קרוב המשפחה היחיד של צמח הקנביס ושניהם מקורם באב קדום שנכחד לפני כ-28 מיליון שנים ברמה הטיבטית {פירוט על מוצאם של צמחי הקנביס והכשותנית בנספח שלהלן}.



Humulus lupulus, the common hop or hops, is a species of flowering plant in the hemp family Cannabinaceae, native to West Asia, Europe and North America. It is a perennial, herbaceous climbing plant which sends up new shoots in early spring and dies back to a cold-hardy

rhizome in autumn. It is dioecious (having separate male and female plants). The female cone-shaped flowers (hops) are used to preserve and flavor beer, the species is widely cultivated for the brewing industry.

Description

Humulus lupulus is a perennial herbaceous plant up to 10 meters tall, living up to 20 years. It has simple leaves with 3–5 deep lobes that can be opposite or alternate. The species is triggered by the longer summer days to flower, usually around July or August in the Northern Hemisphere. The plant is dioecious, with male and female flowers on separate plants. The fragrant flowers are wind pollinated. The staminate (male) flowers do not have petals, while the pistillate (female) flowers have petals enveloping the fruit. The female flower cones (or strobili) are known as hops. The fruit is an achene, meaning that it is dry and does not split open at maturity. The achene is surrounded by tepals, and lupulin-secreting glands are concentrated on the fruit. The species is sometimes described as a bine rather than a vine because it has stiff downward facing hairs that provide stability and allow it to climb.

Chemistry: *H. lupulus* contains myrcene, humulene, xanthohumol, myrcenol, linalool, tannins, and resin.

Hops are unique for containing secondary metabolites, flavonoids, oils, and polyphenols that impact the flavor of the products they are common in, such as beer. The bitter flavors in hops can be accounted for by acids composed of prenylated polyketides (a group of secondary metabolites), which highly impact the taste of hop-based products. Multiple genes have been identified as factors in the expression of taste including O-methyltransferase 1, geranyl diphosphate synthase, and chalcone synthase. Genomic analyses have shown evidence that the intervention of humans in the selection process of the hop over the thousands of years it has been cultivated have provided noticeable enhancements in aroma and bitterness as well as selection of varieties with high yield rates.

Flowering, growth, and stress response

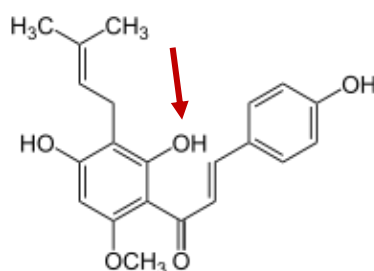
Predicted genes in homologous primary contigs have been identified as accounting for various traits expressed via variation in the growth, flowering, and stress responses in the plant. These homologous primary

contigs correspond to regions with large amounts of sequence variation. Genes in the hop that contain higher rates of sequence divergence in homologous primary contigs (overlapping DNA sequences inherited by a common ancestor) have been attributed to the expression of flowering, growth and responses to (both abiotic and biotic) **stress** in the plant. The responses to stress are thought to manifest in the distinct differences and difficulties in the cultivation processes between geographically popular varieties of the hop plant. Outside environmental stress, such as changes in temperature and water availability has also been shown to significantly alter the transcriptome and incite reductions in genes known to be involved in the synthesis of secondary metabolites (including **bitter acids**), which are organic compounds produced that do not impact development or reproduction of hops. Environmental stress has also been shown to reduce expression of the valerophenone synthase gene, which is known to be an essential genetic component in the regulation of bitter acid production. This shows that impacts of outside stress on *H. lupulus* likely have a direct implication of the expression of the bitter flavor that remains an essential component of the popularity of the plant.

Research

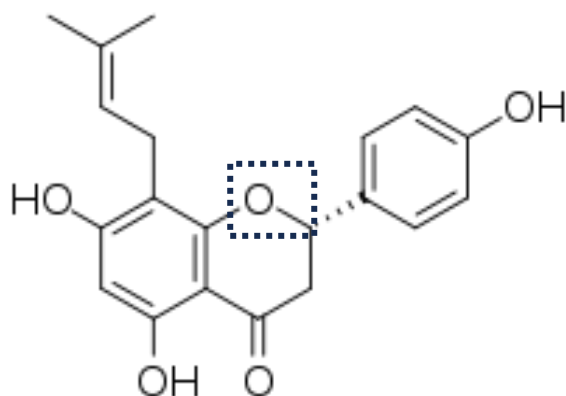
Humulus lupulus contains **xanthohumol**, which is converted by large intestine bacteria into the phytoestrogen 8-prenylnaringenin, which may have a relative binding affinity to estrogen receptors as well as **potentiating effects on GABA-A receptor activity**.

Xanthohumol is a natural product found in the female inflorescences of *Humulus lupulus*. This compound is also found in beer and belongs to a class of compounds that contribute to the bitterness and flavor of hops. Xanthohumol is a prenylated chalconoid, biosynthesized by a type III polyketide synthase (PKS) and subsequent modifying enzymes.



קסנטוהומול - XANTHOLUMOL

8-Prenylnaringenin (**8-PN**; also known as flavaprenin, (S)-8-dimethylallylnaringenin, hopein, or sophoraflavanone B) is a prenylflavonoid phytoestrogen. It is reported to be the most estrogenic phytoestrogen known. The compound is equipotent at the two forms of estrogen receptors, ER α and ER β , and it acts as a full agonist of ER α . Its effects are like those of estradiol, but it is considerably less potent in comparison.



8-PN is found in hops (*Humulus lupulus*) and in beer and is responsible for the estrogenic effects of the former. It can be produced from isoxanthohumol in fungal cells cultures, and by flora in the human intestine.

In an in vitro study, 8-PN and synthetic derivatives demonstrated anticancer properties. More recently, a radioligand binding study showed **enhancements in GABA-A receptor activity by 8-PN**.

לאחרונה התברר ש 8-PN מכשונתנית מעורר פעילות קולטני GABA-A ולכן יועיל כטיפול בתסמיני גמילה מקנביס.

Humulus lupulus extract is antimicrobial, an activity which has been exploited in the manufacture of natural deodorant.

Spent *H. lupulus* extract has also been shown to have antimicrobial and anti-biofilm activities, raising the possibility this waste product of the brewing industry could be developed for medical applications.

Extracts of the bitter alpha-acids present in *H. lupulus* have been shown to decrease nocturnal activity, **acting as a sleep aide**, in certain concentrations.

Because of the growing understanding regarding the hop's overlap in gene structures with cannabidiolic acid synthase (CBDAS), the precursor

structure to cannabidiol {the enzyme that produces CBDA from CBGA}, there is a gap in general understanding about potential unknown compounds and benefits in hops. As the understanding of the health benefits available in cannabidiol increases, there is a growing demand to further investigate the overlap between CBDAS and *H. lupulus*.

Limitations

The genome of *H. lupulus* is relatively large and has been shown to be a similar size to the human genome. The complexity of the hop genome has made it difficult to understand and identify unknown genetic properties, however with the growing availability of accessible sequencing, there is room for more advanced understanding of the plant. Because of the growing concern of climate change, and the assumption that there will be an increase of heat waves, it is likely that growing large yields of hops could become more difficult. This could result in changes to the transcriptome of the hop, or result in a decrease of certain varieties, leaving less room for further research.

Taxonomy - Relation to *Cannabis sativa*

The hop is within the same family of plants such as hemp and marijuana, called Cannabaceae. The hop plant diverged from *Cannabis sativa* over 20 million years ago [MYA] and has evolved to be three times the physical size. The hop and *C. sativa* are estimated to have approximately a 73% overlap in genomic content. The overlap between enzymes includes polyketide synthases [PKSs] and prenyltransferases [PTs]. The hop and *C. sativa* also have significant overlap in the cannabidiolic acid synthase [CBDAS] gene, which is expressed in the tissues of the leaves in both plants.

צמחי מרפא לטיפול בהפרעות שינה

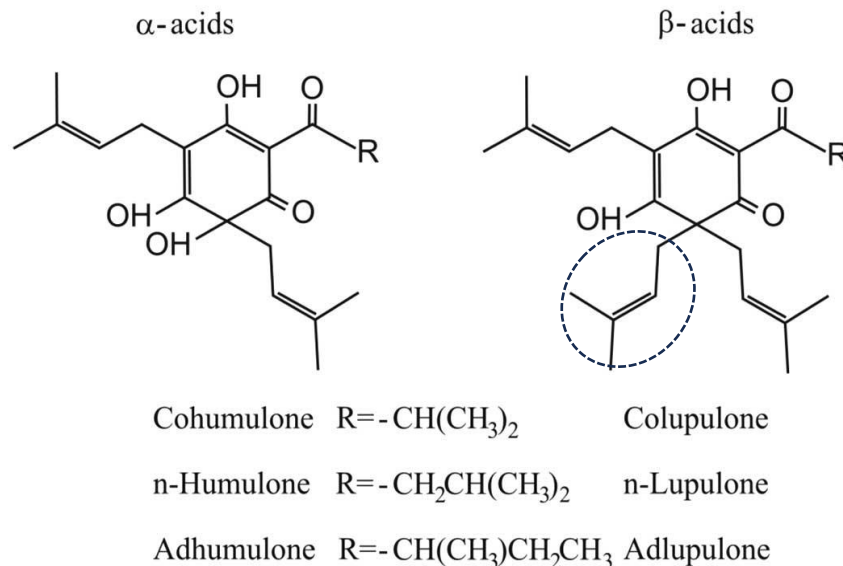
פורמולת "ברא נייט" מורכבת ממיצוי נוזלי של **שבעה צמחי מרפא**:

כשותנית / כשות (*Humulus lupulus*)

שיח רב שנתי ממשפחת הקנאביים [CANNABICEA] שמקורו באסיה, צפון אמריקה ואסיה. משמש לייצור בירה לצד שימושיו ברפואה המסורתית. החלקים הנמצאים בשימוש הרפואה העממית הם הפרחים (בצמחים הנקביים). בין היתר משמש לטיפול **בנדודי שינה והשריית שינה**, כאבי בטן, **חרדה**, חוסר שקט, היפראקטיביות, ותסמונת המעי הרגיז.

כְּשׁוֹתְנִית (שם נרדף: כְּשׁוֹת; שם מדעי: *Humulus lupulus*) הוא צמח רב-שנתי מטפס (קרוב משפחה של צמח הקנביס – שניהם מקורם מאב קדום משותף שנכחד) אשר נפוץ בחצי הכדור הצפוני כולל באירופה, מערב אסיה ואמריקה הצפונית ומשמש כמרכיב חשוב בתעשיית הבירה.

הכשותנית היא צמח מטפס רב שנתי, בן-חלוף, דו-ביתי (שיש ממנו צמח זכר וצמח נקבה) ונפוצה באזורים בעלי אקלים ממוזג. כשותנית הבר גדלה לרוב בקבוצות קטנות בסביבה עתירת חנקן ובקרקע לחה, למשל בקרחות יער ובשולי יערות. מקנה שורש בודד בוקעים בדרך כלל ניצנים רבים. חלקי הצמח שמעל הקרקע הם חד עונתיים ובני חלוף (הם מתייבשים לאחר הבשלת הזרעים ומתים לכל המאוחר עם בוא החורף והכפור). לעלים 3 אונות משוננות והתפרחת היא בצבע צהוב ירקרק. כשותנית הבר צומחת לאורך של 2 עד 6 מטרים (זני התרבות הם ארוכים יותר). הכשותנית ממלאת תפקיד חשוב בהפקת בירה, מפני שהיא מעניקה לה ארומה ייחודית ומרירות אופיינית. לייצור הבירה משתמשים אך ורק בתפרחת הנקבית של הכשותנית. התרכובת הכימית של הכשותנית מסייעת בשימור הטריות ובייצוב הקצף של הבירה. הכשותנית מכילה **חומצות אלפא** המעניקות **מרירות** ו**חומצות בטא** המעניקות **ארומה**. עם השנים עברה הכשותנית השבחות כך שישנם תת-זנים ייחודיים לארומה או למרירות. הארומה מושפעת גם מכמות ומהרכב השמנים האתריים המצויים בצמח.



ולריאן (*Valeriana officinalis*)

הוולריאן הוא צמח רב שנתי המשתייך למשפחת הוולריאניים וגדל בעיקר באזורים קרים. הוולריאן מוכר וידוע בספרות בהשפעה על מערכת העצבים המרכזית וביכולותיו המועילות **בהפחתת חרדות**, **מתחים וכעס**, הפחתת כאבי מחזור, הורדת לחץ דם וכן **במניעת נדודי שינה**. החלק בו נעשה שימוש הוא השורש.

טיליה (Tilia)

סוג של עץ יער נשיר המשתייך למשפחת החלמתיים וכולל 30 מינים. נפוץ בחלק הצפוני של כדור הארץ. החלק בו נעשה שימוש ברפואה העממית הוא הפרחים. שימושו העיקריים: **טיפול נגד הפרעות חרדה, לחץ נפשי, הפרעות שינה (אינסומניה)**, הורדת חום גבוה, חוסר שקט, תסמיני גיל המעבר (הבלות), היפרתירואידיזם (פעילות יתר של בלוטת התריס), יתר לחץ דם ומיגרנות.

שעוונית רפואית (*Passiflora incarnata*)

צמח מטפס המוכר בשמו העממי 'פסיפלורה'. מקורו באמריקה הדרומית וכיום גדל ברחבי העולם. משמש למאכל וידוע בערכו התזונתי הגבוה. ברפואה העממית נעשה שימוש בפרי ובעלים שמכילים ארמנו ויעילים **כטיפול במצבי דיכאון, נדודי שינה, תשישות וחוסר אנרגיה, דלקות, התכווצויות בבטן, חיטוי והורדת חום.**

מליסה רפואית (Melissa)

משתייכת משפחת השפתניים וכוללת 7 מינים. בישראל גדל סוג אחד – מליסה רפואית. הצמח בעל ריח נעים ומשמש כתבלין (טעמו מזכיר לימון). ברפואה המסורתית נעשה שימוש בפרחיו, עליו וגבעוליו. בין תכונותיו הרפואיות: **שיפור ההרגשה ומצב הרוח, הרגעה והפגת מתח, הסדרת המחזור החודשי, טיפול בהיפרתירואידיזם (פעילות יתר של בלוטת התריס) וזיהומים ממקור ויראלי.**

בבונג / קמומיל (*Matricaria*)

צמח חד שנתי מוגן ממשפחת המורכבים, המוכר יותר בשמו הלועזי 'קמומיל'. הצמח בעל ריח נעים ומשמש כמשקה ולצרכי רפואה עממית. החלק בו נעשה שימוש הוא הפרחים. משמש **כטיפול בהפרעות שינה, הרגעה, דלקות, כאבי מחזור בנשים, שרירים תפוסים, קשיי עיכול, צרבות.**

זנב הארי (*Leonurus Cardiac*)

צמח ממשפחת השפתניים שמקורו באירופה ובאסיה. החלק בו נעשה שימוש רפואי הוא העלווה בתקופת הפריחה. זנב הארי משמש לטיפול ומניעת מחלות לב וכלי דם, יתר לחץ דם, בעיות הורמונליות, **חרדה וחוסר שקט, לחץ נפשי, נדודי שינה, הסדרת המחזור החודשי ותסמונת קדם וסתית והפחתת שומנים בדם.**

16. חומרים טבעיים מרחיבי-תודעה

טיפול נגד תסמיני גמילה מקנביס ואלכוהול בעזרת איוואסקה [DMT]

Changes in mental health, wellbeing and personality following ayahuasca consumption: Results of a naturalistic longitudinal study.

Front. Pharmacol., 26 October 2022

Sec. Neuropharmacology Volume 13 - 2022

Daniel Perkins , Broc A. Pagni Broc, A. Pagni Jerome Sarris, Jerome Sarris

Paulo C. R. Barbosa Paulo C. R. Barbosa Richard Chenhall

Background:

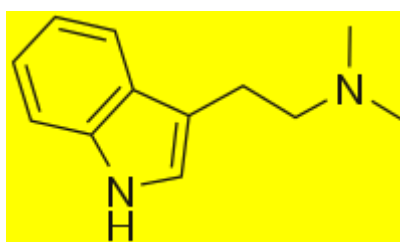
Naturalistic and placebo-controlled studies suggest ayahuasca, a potent psychedelic beverage originating from Indigenous Amazonian tradition, may improve mental health, alter personality structure, and reduce alcohol and drug intake. To better understand ayahuasca's therapeutic potential and to identify factors that influence therapeutic efficacy, we conducted a naturalistic, longitudinal study of facilitated ayahuasca consumption in naïve participants using a comprehensive battery of self-report questionnaires.

Ayahuasca is a South American psychoactive brew, traditionally used by Indigenous cultures and folk healers in Amazon and Orinoco basins for spiritual ceremonies, divination, and healing a variety of psychosomatic complaints. Originally restricted to areas of Peru, Brazil, Colombia and Ecuador, in the middle of 20th century it became widespread in Brazil in context of appearance of syncretic religions that use ayahuasca as a sacrament, like Santo Daime, União do Vegetal and Barquinha, which blend elements of Amazonian Shamanism, Christianity, Kardecist Spiritism, and African-Brazilian religions such as Umbanda, Candomblé and Tambor de Mina, later expanding to several countries across all continents, notably the United States and Western Europe, and, more incipiently, in Eastern Europe, South Africa, Australia, and Japan.

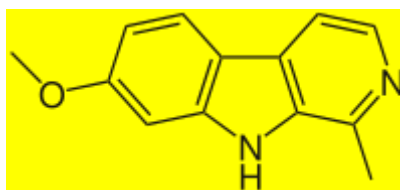
More recently, new phenomena regarding ayahuasca use have evolved and moved to urban centers in North America and Europe, with the

emergence of neo-shamanic hybrid rituals and spiritual and recreational drug tourism. Also, anecdotal evidence, studies conducted among ayahuasca consumers and clinical trials suggest that ayahuasca has broad therapeutic potential, especially for the **treatment of substance dependence, anxiety, and mood disorders**. Thus, currently, despite continuing to be used in a traditional way, ayahuasca is also consumed recreationally worldwide, as well as used in modern medicine.

Ayahuasca is commonly made by the prolonged decoction of the stems of the *Banisteriopsis caapi* vine and the leaves of the *Psychotria viridis* shrub, although hundreds of species are used in addition or substitution. *P. viridis* contains N,N-Dimethyltryptamine (**DMT**), a highly psychedelic substance, although orally inactive, and *B. caapi* is rich on **harmala alkaloids**, such as **harmine**, harmaline and tetrahydroharmine (THH), which can act as a monoamine oxidase inhibitor (**MAOI**), halting liver and gastrointestinal metabolism of DMT, allowing it to reach the systemic circulation and the brain, where it activates 5-HT_{1A/2A/2C} receptors in frontal and paralimbic areas.



N,N-Dimethyltryptamine (**DMT**)



Harmine [MAOI]

Harmine is a beta-carboline and a harmala alkaloid. It occurs in several different plants, most notably the Syrian rue and *Banisteriopsis caapi*. Harmine reversibly **inhibits monoamine oxidase A (MAO-A)**, an enzyme which breaks down monoamines, making it a reversible inhibitor of monoamine oxidase A (**RIMA**) [MAO-A].

Harmine does not inhibit MAO-B.

Materials and Methods:

Ayahuasca naive individuals registering for ayahuasca ceremonies were asked to complete a range of validated questionnaires assessing mental health, alcohol/ cannabis use, relationships, personality, and connection to self and spirituality, prior to and 1 month after attending an ayahuasca ceremony. Data for two mental health measures (the DASS-21 and PANAS) and acute subjective effects via the MEQ-30 were also assessed 7 days post-ceremony. Repeated measures ANOVA were used to examine pre-to-post changes, and Pearson correlations explored predictors of improvement in outcomes.

Results:

Fifty-three attendees (32 women, 21 men) completed pre and post ayahuasca assessments with 55.6% of the sample reporting a complete mystical experience based on the MEQ-30. One-month post-ayahuasca, significant reductions were identified in depression, anxiety, stress, alcohol and cannabis use, body dissociation, accepting external influence, self-alienation, impulsivity, and negative affect/emotionality. Significant increases were identified in positive mood, self-efficacy, authentic living, extraversion, agreeableness, open-mindedness, spirituality, and satisfaction with relationships. While facets of the mystical experience held little predictive validity on outcome measures, baseline traits, particularly high negative emotionality and body dissociation, and low sense of self-efficacy, robustly predicted improvements in mental health, alcohol/cannabis use, and alterations in personality structure which are linked to better mental health.

Discussion:

This study suggests facilitated ayahuasca consumption in naïve participants may precipitate wide-ranging improvements in mental health, relationships, personality structure, and alcohol use. Associations between baseline traits and therapeutic improvements mark an important first step toward personalized, precision-based medicine and warrant randomized controlled trials to confirm and elaborate on these findings.

Alcohol and cannabis use:

Significant reductions in substance use from baseline to 1 month were observed for alcohol and cannabis use. Frequency of alcohol consumption was also reduced at 1 m alongside a trend toward a reduction in the frequency of binge episodes. However, no changes in the average number of alcoholic beverages consumed were found.

Conclusions:

In this naturalistic observational study of facilitated ayahuasca consumption in naïve participants, we identified improvements on a myriad of mental health and wellbeing measures, in addition to changes in personality structure. Our mental health results are in congruence with previous research, and we also report novel findings relating to change in self-beliefs, self-connection, and impulsivity, in addition to predictors of therapeutic response to ayahuasca identifying a range of factors that should be considered in the context of mental health treatment. While the findings are preliminary and require confirmation using randomized clinical trial designs, they mark a useful step towards developing personalized medicine approaches for the treatment of complex psychiatric conditions. Moreover, the detection of therapeutic improvements on novel instruments warrants consideration of these measures in more rigorous designs.

Finally, we note that while studies conducted in laboratory and hospital settings provide excellent internal validity, it is also important to understand therapeutic changes as a function of the naturalistic **ceremonial SHAMANIC settings** in which these practices evolved. Such contexts encompass a radically different worldview than Western medical approaches and may provide new insights to enable enhanced clinical treatments.

הכנת משקה איוואסקה בדרום אמריקה





צמחי מרפא דומים באפריקה ובאמריקה

Psychoactive plant use research has been gaining momentum over the last century around the world, particularly in the Americas. Despite this, Africa has been considered in the literature to be poor in psychoactive plants. How can this be, given the rich floral and cultural diversity found on the continent?

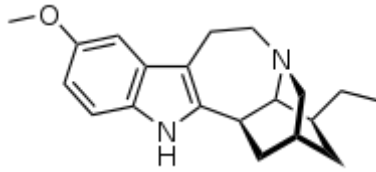
Are African traditional healers using visionary entheogenic plants to assist their spiritual healing practices? This is the research question **Jean-Francois Sobiecki**, an ethnobotanist and herbalist, asked in 1999, that set him off on a personal Journey to explore African traditional medicine plants and their psychoactive uses.

What resulted from this study is an inventory of 306 species of plants being documented for psychoactive purposes in African traditional medicine - the first comprehensive inventory of psychoactive plants from the continent. This includes plants with sedative, stimulant, memory enhancing and visionary entheogenic uses amongst others, for treating various conditions such as: Alzheimer's, dementia, insomnia, epilepsy, stress, anxiety and depression.

Sobiecki also demonstrates that there is a cross cultural technology of using the same categories of initiation plants by both the African traditional healers and Amazonian curandero healers, to take the initiate traditional healer through a process of self-enquiry, self-development and potential self-mastery.

הקדמונים באפריקה ובאמריקה בדקו ואפיינו צמחים דומים בעלי פעילות פסיכו-אקטיבית, פסיכדלית, מעוררת או מרגיעה.

17. איבוגאין – IBOGAIN



איבוגאין הוא חומר צמחי שמקורו בצמח איבוגה (*Tabernanthe iboga*), המשמש כסם הזיה שאינו ממכר, אשר יש חוקרים המאמינים ביכולתו להיטיב ואף לרפא לחלוטין התמכרות לסמים פסיכואקטיביים, וסמים קשים בפרט. השימוש בו לא הוכח כבטוח ולא הותר לשימוש קליני בבני אדם. בארצות הברית מוגדר הסם כחומר מסוג I (Schedule I), המסוכן לשימוש וללא שימוש רפואי. תערובות המכילות איבוגאין משמשות בטקסים רוחניים ולצורכי מרפא בקרב הבוויטיס באפריקה.

מחקרים וניסויים שנעשו הביאו להעלאת השערה שנטילה חד פעמית של הצמח יכולה לגרום להפסקה מוחלטת של תסמיני גמילה מסם אחר, ואף להפחית לזמן מסוים את התשוקה לסם (Craving) - היא ההתמכרות הנפשית. בהתאם לכך הוצע איבוגאין כתרופה יעילה כנגד התמכרות להרואין, קוקאין, מתאדון, אלכוהול וסמים נוספים המוגדרים כ"קשים", מהיותם גורמים לתסמיני גמילה קשים למשתמשים. כמו כן נמצאה יעילות מסוימת בהפחתת תלות בניקוטין ואף הסם נחשב כבעל פוטנציאל פסיכותרפי גבוה, אולם טענות אלה כולן שנויות במחלוקת.

Treating addictions with Ibogaine

Ibogaine is one of the most promising psychedelics for addiction. Few people have heard of it, it's illicit in the U.S., and nobody does it for fun. It's not pleasant. It could kill you. But for extinguishing addiction—and a range of other issues—many people swear there's nothing like it. The drug hails from a shrub called *Tabernanthe iboga*, which is native to Central Africa. Since at least the 1800s, members of the Bwiti religion in Gabon have eaten iboga bark shavings during initiations and coming-of-age ceremonies; those who consume it report visions of and contact with their ancestors and even God. The wider world encountered the hallucinogenic plant in the form of ibogaine, a compound extracted from iboga bark and packed into a pill.

In France, ibogaine was sold and prescribed as an antidepressant and stimulant called "Lambarene" for more than 30 years until the 1960s, when the government outlawed the sale of ibogaine. But its

antiaddictive effects weren't well known in the U.S. until 1962, when **Howard Lotsof**—then a 19-year-old completely outside the medical establishment—experimented with it and noticed it wiped out his heroin addiction. It did the same for several of Lotsof's peers when he organized 20 lay drug experimenters, all in their late teens and early 20s, to try many hallucinogens including ibogaine. Seven people in the group were hooked on heroin at the time. After they took ibogaine, all seven said they were no longer in heroin withdrawal, and five of them lost their desire to use heroin for six months or longer. Ibogaine was the only drug to have this effect. "Suddenly, I realized that I was not in heroin withdrawal," Lotsof later said of his own ibogaine experience. Nor did he crave it. "Where previously I had viewed heroin as a drug which gave me comfort, I now viewed heroin as a drug which emulated death. The very next thought into my mind was, I prefer life to death".

Lotsof found ibogaine so helpful that he launched a campaign to get researchers to dig into it more deeply. But pharmaceutical companies didn't bite. Ibogaine is a naturally occurring plant compound and therefore difficult to patent; plus, nobody knew exactly how it worked, and drug companies historically did not see addiction medications as profitable. In 1970, the federal government classified ibogaine (along with other psychedelics) as a Schedule I drug, declaring it had no medical use and a high potential for abuse. But case studies in which ibogaine had helped heroin users successfully detox—including Lotsof's New York City group and another from the Netherlands in the early '90s—were promising enough that one U.S. government agency took notice.

In 1991, the National Institute on Drug Abuse (**NIDA**) decided to fund animal research into ibogaine; the resulting studies in rodents found that ibogaine reduced how much heroin, morphine, cocaine and alcohol the animals consumed. This work primed the U.S. Food and Drug Administration (**FDA**) to greenlight a clinical trial of ibogaine in humans for cocaine dependence, but it fell apart in early stages because of a lack of funding and contractual disputes. NIDA abandoned its interest in ibogaine, citing safety as one concern. There still has been no completed clinical trial in the U.S. to test ibogaine in people.

Now, for the first time, some upstart pharmaceutical companies, including "ATAI Life Sciences" and "MindMed", are realizing there's

money to be made here, and they're racing to develop ibogaine or drugs that act like it. But as they start the long slog of chasing FDA approval through clinical trials—with outcomes far from clear—many people are desperate enough to skip the U.S. and try ibogaine in parts of the world where it's unregulated.

Scientists don't know exactly what ibogaine does to the brain. There's some recent evidence—in rats—that ibogaine may increase neurotrophic factors in the brain, which are proteins that encourage neuron growth and plasticity (the ability of the brain to change even in adulthood). These appear to be key in helping the brain remodel to overcome an assault like a substance-use disorder [**SUD**].

Success rates also vary. Some people stop using drugs completely and stay sober for years. Others die. Because of a lack of controlled ibogaine trials, it's difficult to quantify the risks, but the threats to cardiovascular health are particularly concerning. The drug may block certain ion channels in the heart and slow down heart rate, which can cause fatal arrhythmias. In one observational study published in 2018, researchers followed 15 people as they received ibogaine treatment for opioid dependence in New Zealand, where ibogaine is legal by prescription, and interviewed them for a year after. Eight of the 11 patients who completed the study cut back on or stopped using opioids, and depression improved in all of them. One person died during the treatment, likely because of an ibogaine-induced heart arrhythmia.

Prof. Alan Davis, a Johns Hopkins University adjunct assistant professor researching psychedelics, has been hired by several clinics outside the U.S. to follow up with clients to see what, if anything, changed in their lives after the treatment. In 2017, Davis published a study in the *Journal of Psychedelic Studies* in which he surveyed 88 people—most of whom had been using opioids daily for at least four years—who had visited an ibogaine clinic in Mexico from 2012 to 2015. About 80% said ibogaine eliminated or drastically reduced their withdrawal symptoms; half said their opioid cravings diminished, and 30% said that after ibogaine, they never used opioids again.

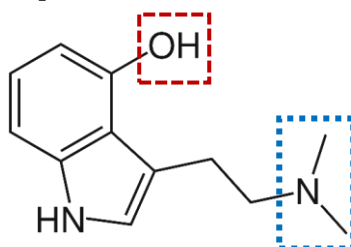
Addiction may be only the beginning. In a 2020 research paper published in the journal *Chronic Stress*, Davis and his team found that among 51 U.S. veterans who had taken ibogaine in Mexico from 2017 to 2019,

there were “very large reductions” in symptoms related to every domain they measured, including suicidal thoughts, **PTSD**, depression, anxiety and cognitive impairment. “Their improvement [was] way above what we would see with typical currently approved treatments,” Davis says. “Even if you cut these effect sizes in half”—assuming that the data aren’t as accurate as they’d be in a rigorous, controlled trial.

Despite intriguing initial data like these, modern pharmaceutical companies until recently had not touched ibogaine. Now they’re interested. ATAI Life Sciences, a three-year-old German biotech company focused on psychedelics for mental health, is trying to develop ibogaine as an FDA-approved drug to treat opioid-use disorder. ATAI is also pursuing **noribogaine**—the substance ibogaine breaks down to in the body—as a possible addiction treatment.

"MindMed", a U.S.-based company aiming to develop medicines based on psychedelics, is pursuing a new synthetic derivative of ibogaine called **18-MC** for opioid addiction.

18. טיפול בעזרת "פטריות הזיה" פסילוסין - PSILOCIN



Psilocin (also known as 4-HO-DMT, 4-hydroxy DMT) is a substituted tryptamine alkaloid and a serotonergic psychedelic substance. It is present in most psychedelic mushrooms together with its phosphorylated counterpart psilocybin. Psilocin is a Schedule I drug under the Convention on Psychotropic Substances. Acting on the 5-HT_{2A} receptors, psilocin modulates the production and reuptake of serotonin. The mind-altering effects of psilocin are highly variable and subjective and may resemble those of LSD and DMT.

Chemistry

Psilocin and its phosphorylated cousin, psilocybin, were first isolated and named in 1958 by Swiss chemist **Prof. Albert Hofmann**. Hofmann

obtained the chemicals from laboratory-grown specimens of the entheogenic mushroom *Psilocybe mexicana*. Hofmann also succeeded in finding synthetic routes to these chemicals.

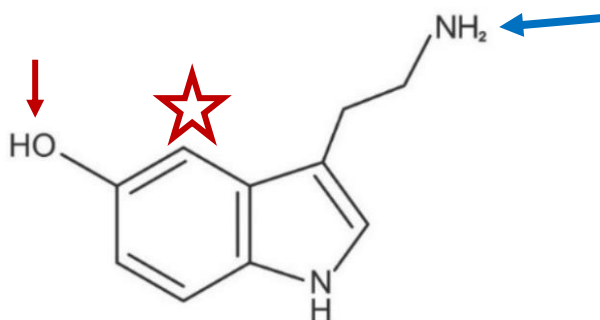


Like several other psilocybin mushrooms in the genus, *Psilocybe mexicana* has been consumed by indigenous North American peoples for its **entheogenic effects**.

Psilocin can be obtained by dephosphorylation of natural psilocybin under strongly acidic or under alkaline conditions (hydrolysis).

Psilocin is relatively **unstable** in solution due to its phenolic hydroxy (-OH) group. In the presence of oxygen, it readily forms bluish and dark black degradation products. Similar products are also formed in the presence of oxygen and Fe³⁺ ions.

Psilocybin is rapidly dephosphorylated in the body to psilocin which acts as a 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT_{1A} agonist or partial agonist. Psilocin exhibits functional selectivity in that it activates phospholipase A₂ [PLA₂] instead of activating phospholipase C [PLC] as the endogenous ligand serotonin does. Psilocin is structurally like serotonin (5-HT), differing only by the hydroxyl group being on the 4-position rather than the 5 and the dimethyl groups on the nitrogen.



SEROTONIN

Its effects are thought to come from its agonist activity at 5-HT_{2A} serotonin receptors in the prefrontal cortex (PFC).

Psilocin has no significant effect on dopamine [DA] receptors (unlike LSD) and only affects the noradrenergic system at very high dosages.

Psilocin's half-life ranges from 1 to 3 hours.

Its physiological effects are a sympathetic arousal state. Specific effects observed after ingestion can include tachycardia, dilated pupils, restlessness or arousal, **euphoria**, open and closed eye visuals (common at medium to high doses), synesthesia (e.g. hearing colors and seeing sounds), increased body temperature, headache, sweating and chills, and nausea. Psilocin acts as a 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, and 5-HT_{1A} receptor agonist or partial agonist. Such receptors are claimed to significantly regulate visuals, decision making, **mood**, decreased blood pressure, and heart rate.

There has been no direct lethality associated with psilocin. There has been no reported withdrawal syndrome when chronic use of this drug is ceased. There is cross tolerance among psilocin, mescaline, LSD, and other 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, and 5-HT_{1A} agonists (such as DMT) due to down-regulation of these receptors.

Therapeutic effect of psilocybin in addiction: A systematic review

Pim B. van der Meer, Juan J. Fuentes, Ad A. Kaptein, Jan W. Schoones, Marleen M. de Waal, Anneke E. Goudriaan, Kees Kramers, Arnt Schellekens, Metten Somers, Matthijs G. Bossong, and Albert Batalla.

Front. Psychiatry. **2023**; 14: 1134454.

Background

Psychedelic-assisted therapy [e.g., with lysergic acid diethylamide (LSD)] has shown promising results as treatment for **substance use disorders (SUDs)**. Previous systematic reviews assessing the efficacy of psilocybin in SUDs only included clinical trials conducted in the last 25 years, but they may have missed clinical trials assessing the efficacy of psilocybin that were conducted before the 1980s, given much research has been

done with psychedelics in the mid-20th century. In this systematic review, we specifically assessed the efficacy of psilocybin in patients with a SUD or non-substance-related disorder with no publication date restrictions in our search strategy.

Methods: A systematic literature search was performed according to Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines from the earliest published manuscript up to September 2, 2022, in seven electronic databases, including clinical trials in patients with a SUD or non-substance-related disorder evaluating the efficacy of psilocybin.

Results: A total of four studies (six articles, of which two articles were long-term follow-up results from the same trial) were included in this systematic review. **Psilocybin**-assisted therapy was administered to n = 151 patients in a dose ranging from **6 to 40 mg**. Three studies focused on alcohol use disorder, and one study on tobacco use disorder. In a pilot study (n = 10), the percentage of heavy drinking days decreased significantly between baseline and weeks 5–12 (mean difference of 26.0, 95% CI = 8.7–43.2, p = 0.008). In another single-arm study (n = 31), 32% (10/31) became completely abstinent from alcohol (mean duration of follow-up 6 years). In a double-blind, placebo-controlled randomized controlled trial (RCT, n = 95), the percentage of heavy drinking days during the 32-week double-blind period was significantly lower for psilocybin compared to placebo (mean difference of 13.9, 95% CI = 3.0–24.7, p = 0.01). In a pilot study (n = 15), the 7-day point prevalence of smoking abstinence at 26 weeks was 80% (12/15), and at 52 weeks 67% (10/15).

Conclusion: Only one randomized controlled trial [RCT] and three small clinical trials were identified assessing the efficacy of psilocybin combined with some form of psychotherapy in patients with alcohol and tobacco use disorder. All four clinical trials indicated a beneficial effect of psilocybin-assisted therapy on SUD symptoms. Larger RCTs in patients with different SUDs need to evaluate whether psilocybin-assisted therapy is effective.

פסילוצ'ין מצליח לצמצם התמכרות לסמים שונים וחשוב לבדוק את השפעתו על תסמיני הגמילה מ-THC.

Professor David Nutt recently (21/2/24) wrote:



Faculty of Medicine, Department of Brain Sciences,
The Edmond J Safra Chair in Neuropsychopharmacology,
Burlington Danes Building, Hammersmith Campus USA.

"We now know that the most known psychedelic drugs (LSD, psilocybin, DMT from ayahuasca [DMT + MAOI], mescaline from peyote) all act to stimulate one of the many serotonin receptor subtypes in the brain – the 5-HT_{2A} receptor. This receptor is especially concentrated in the most high-level recently, evolved, brain regions that are responsible for the most complex and sophisticated aspects of **human consciousness**. Imaging research using both fMRI and EEG have shown that serotonin-acting psychedelics **enhance connectivity** in these brain regions, and this explains their psychedelic effects. What is perhaps even more remarkable is that this transient disruption of brain function can lead to long-term changes in attitude to past traumas and provide powerful mental health benefits.

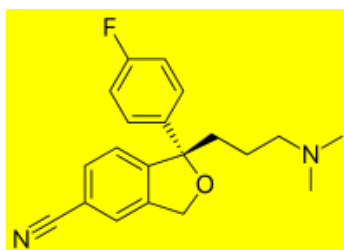
When we started our neuroimaging work with psychedelics over ten years ago, we hadn't expected to be developing new psychiatric treatments, but the brain changes we found pointed to the possibility of lifting depression. We managed to get funding from the Medical Research Council to conduct a small trial in patients who had failed to respond adequately to both antidepressants and psychotherapeutic treatments. We found that just a single psilocybin trip produced a powerful improvement in mood in the majority. Perhaps even more remarkable was that this effect was long-lasting and some of those first patients are still not depressed ten years later.

Breaking negative thinking patterns

We ourselves have decided to use our expertise in translational medicine to focus on two things. First, the brain mechanisms underlying the antidepressant efficacy, and second, whether psilocybin could treat other disorders such as anorexia nervosa, obsessive compulsive disorder (OCD), **addiction**, and even chronic pain syndromes. You might think the latter ambition odd since these disorders have very different symptoms from depression. But they all have one thing in common – the patient can't break out of repetitive thinking patterns we call "rumination". In depression it's about worthlessness and guilt, in OCD it's cleanliness, in anorexia nervosa it's body image, and in addiction it's the drug. While pain is slightly different, it seems that pain feedback loops get locked into the brain even when the original painful injury has long gone.

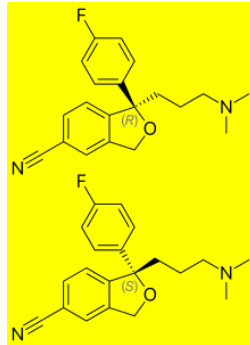
Psychedelics can help to break these thought loops and so free patients' minds thinking about other more pleasant and useful thoughts and activities.

To find out more about how these drugs affect the brain we conducted the first ever head-to-head study of a psychedelic with a standard antidepressant called **escitalopram** (SSRI) and imaging the patients' brains before and after treatment. We found fundamental differences in that escitalopram worked in the emotional brain center – the limbic system – to dampen down its stress sensitivity. On the other hand, psilocybin worked in the cortex to make it more flexible, specifically helping patients change their thinking patterns. We are now using imaging in the other disorders too so will be able to see if this increased brain flexibility is found after psilocybin treatment in those too. Ultimately, we hope that our research with psychedelics could provide the evidence needed to unlock their full potential, providing valuable new treatments for patients".



אסציטלופרם (Escitalopram) שם מסחרי: "ציפרלקס" (Cipralext), היא תרופה אנטי-דיכאונית מקבוצת מעכבי הקליטה החוזרת של סרוטונין (SSRI). התרופה מאושרת על ידי ארגון המזון והתרופות האמריקני FDA לצורך טיפול באוכלוסייה

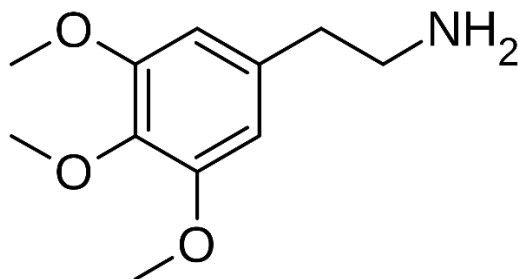
בוגרת ומתבגרים החל מגיל 12, הסובלת מדיכאון, הפרעת חרדה מוכללת, חרדה חברתית או התקפי חרדה. אסציטלופרם מהווה את הסטריאויזומר (אננטיומר) מסוג S של תרופה אחרת המיוצרת על ידי חברת התרופות "לונדבק", בשם ציטאלופרם (Citalopram) ולכן מכונה אסציטלופרם (Escitalopram). לאסציטלופרם הסלקטיביות הגבוהה ביותר לעיכוב הקליטה החוזרת של סרוטונין [serotonin transporter SERT] מבין כל התרופות בקבוצה זאת, ואף על פי שהוא בעל תופעות לוואי המאפיינות את כל קבוצת ה-SSRI הרי ששכיחותן וחומרתן פחותה.



ציטאלופרם (בלועזית: citalopram), נמכרת בישראל בשם 'רסיטל' היא תרופה נוגדת דיכאון מקבוצת ה-SSRI (מעכבי ספיגה חוזרת של סרוטונין). משמשת לטיפול בדיכאון קליני, הפרעה טורדנית-כפייתית, הפרעת פאניקה, אגורפוביה וחרדה חברתית.

19. טיפול בעזרת "קקטוסים קדושים" (לופופורה וויליאמסי {פאיוטה} ואכינופסיס פאצ'נוי {סן-פדרו})

Mescaline - מסקלין



Mescaline (3,4,5-trimethoxyphenethylamine) is a naturally occurring psychedelic proto-alkaloid of the substituted phenethylamine [PEA] class, known for its hallucinogenic effects comparable to those of LSD and psilocybin.

Biological sources

It occurs naturally in several species of cacti. It is also reported to be found in small amounts in certain members of the bean family, Fabaceae, including *Senegalia berlandieri* (syn. *Acacia berlandieri*), although these reports have been challenged and have been unsupported in any additional analyses.

Mescaline has a wide array of suggested medical usage, including treatment of alcoholism and depression. However, its status as a Schedule I controlled substance in the Convention on Psychotropic Substances limits availability of the drug to researchers. Because of this, very few studies concerning mescaline's activity and potential therapeutic effects in humans have been conducted since the early 1970s.

Pharmacokinetics

Tolerance builds with repeated usage, lasting for a few days. Mescaline causes cross-tolerance with other serotonergic psychedelics such as LSD and psilocybin.

About half the initial dosage is excreted after six hours, but some studies suggest that it is not metabolized at all before excretion. Mescaline appears not to be subject to metabolism by CYP2D6 and between 20% and 50% of mescaline is excreted in the urine unchanged, with the rest being excreted as the deaminated-oxidized-carboxylic acid form of mescaline, a likely result of MAO degradation. The LD50 of mescaline has been measured in various animals: 212 mg/kg i.p. (mice), 132 mg/kg i.p. (rats), and 328 mg/kg i.p. (guinea pigs). For humans, the LD50 of mescaline has been reported to be approximately 880 mg/kg.

Behavioral and non-behavioral effects

Mescaline induces a psychedelic state comparable to those produced by LSD and psilocybin, but with unique characteristics. Subjective effects may include altered thinking processes, an altered sense of time and self-awareness, and closed- and open-eye visual phenomena.

Prominence of color is distinctive, appearing brilliant and intense. Recurring visual patterns observed during the mescaline experience include stripes, checkerboards, angular spikes, multicolor dots, and very simple fractals that turn very complex.

The English writer **Aldous Huxley** described these self-transforming amorphous shapes as like animated stained glass illuminated from light coming through the eyelids in his autobiographical book "The Doors of Perception" (1954). Like LSD, mescaline induces distortions of form and kaleidoscopic experiences, but they manifest more clearly with eyes closed and under low lighting conditions.



As with LSD, synesthesia can occur especially with the help of music. An unusual but unique characteristic of mescaline use is the "geometrization" of three-dimensional objects. The object can appear flattened and distorted, like the presentation of a Cubist painting.

Mescaline elicits a pattern of **sympathetic arousal**, with the peripheral nervous system being a major target for this substance.

According to a research project in the Netherlands, ceremonial San Pedro use seems to be characterized by relatively strong spiritual experiences, and low incidence of challenging experiences.

Mechanism of action

In plants, mescaline may be the end-product of a pathway utilizing catecholamines [**CAs**] as a method of stress response, like how animals may release such compounds and others such as cortisol when stressed. The in vivo function of CAs in plants has not been investigated, but they may function as antioxidants, as developmental signals, and as integral cell wall components that resist degradation from pathogens. The deactivation of CAs via methylation produces alkaloids such as mescaline.

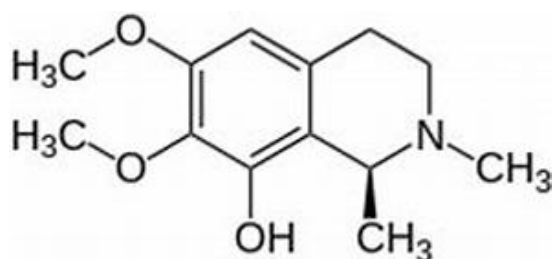
In humans, mescaline acts similarly to other psychedelic agents. It acts as an agonist, binding to and activating the serotonin 5-HT_{2A} receptor with a high affinity. How activating the 5-HT_{2A} receptor leads to psychedelia is still unknown, but it is likely that somehow it involves excitation of neurons in the prefrontal cortex (**PFC**). Mescaline is also known to have even greater binding affinity for the serotonin 5-HT_{2C} receptor.

Peyote cactus is considered sacramental and sacred in the Native American Church [**NAC**], also known as Peyotism. It is used in rituals for "a closer understanding of the spiritual world" and to commune with God and the spirits (including the deceased) to receive spiritual power, guidance, reproof, and healing. To many followers, peyote itself is personified as "Peyote Spirit", considered to be either God's equivalent for the Indians to Jesus for white people, or Jesus himself.

Peyote is consumed during all-night healing ceremony inside a hogan, a traditional Navajo building, or a tipi. The ritual starts around 8 P.M. Saturday, and includes prayer, singing, sacramental eating of peyote, water, and contemplation. It concludes with a communion breakfast on Sunday morning.

When used for its psychoactive properties, common doses for pure mescaline range from roughly **200 to 400 mg**. This translates to a dose of roughly 10 to 20 g of dried peyote buttons of average potency. The effects last about 10 to 12 hours. Peyote is reported to trigger rich visual or auditory effects (see synesthesia) and spiritual or philosophical insights.

Pellotine

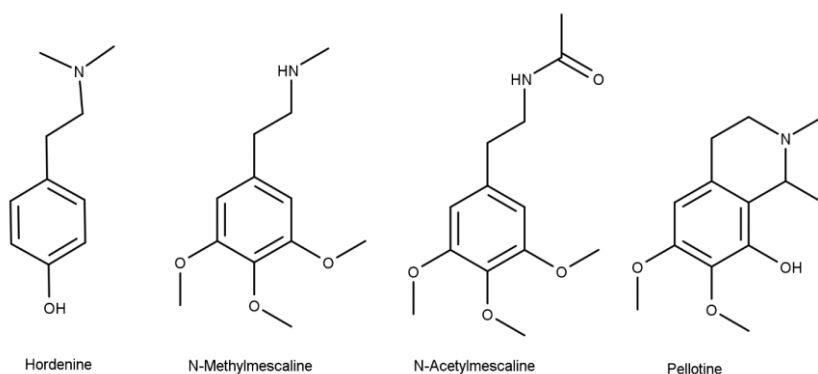


Pellotine is an alkaloid found in *Lophophora* species, in particular *L. diffusa*. Pellotine is slightly narcotic and has been used by Native Americans as a constituent of peyote for sacramental purposes.

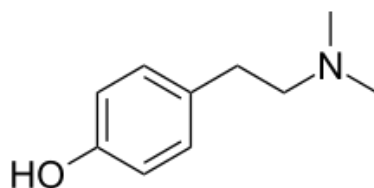
Psychological and physiological effects

8-10 mg of isolated pelletine is known to cause convulsions in frogs. When injected subcutaneously to humans, participants have reported drowsiness and a desire not to exert any physical or mental effort with one study reporting it to have **hypnotic** effects. It is also reported to lower blood pressure and heart rate.

In addition to psychoactive use, some Native American tribes use the plant in folk medicine. They employ peyote for varied ailments. Peyote also contains the alkaloid, **hordenine** (also called peyocactin).



Hordenine



Hordenine is an alkaloid of the PEA class that occurs naturally in a variety of plants, taking its name from one of the most common, barley (*Hordeum* species). Chemically, hordenine is the N-methyl derivative of N-methyltyramine, and the N,N-dimethyl derivative of the well-known biogenic amine tyramine, from which it is biosynthetically derived and with which it shares some pharmacological properties. As of September 2012, hordenine is widely sold as an ingredient of nutritional supplements, with the claims that it is a stimulant of the CNS and can promote weight loss by enhancing metabolism. In experimental animals, given sufficiently large doses parenterally (by injection), hordenine does produce an increase in blood pressure, as well as other disturbances of the cardiovascular, respiratory, and nervous systems. These effects are generally not reproduced by oral administration of the drug in test

animals, and virtually no scientific reports of the effects of hordenine in human beings have been published.

Hordenine is produced by germinated barley (*Hordeum vulgare*) seeds.

Hordenine is present in a wide range of plants, notably amongst the cacti, but has also been detected in some algae and fungi. It occurs in grasses and is found at significantly high concentrations in the **seedlings** of cereals such as **barley** (about 0.2%, or 2000 µg/g).

In barley, hordenine levels reach a maximum within 5–11 days of germination, then slowly decrease until only traces remain after one month. Furthermore, hordenine is localized primarily in the roots.

The cardiovascular and other effects of hordenine were first reviewed in 1937. In a 1995 study, Hapke and Strathmann reported that in dogs and rats, hordenine produced a positive inotropic effect on the heart (i.e. increased the strength of contraction), increased systolic and diastolic blood pressure, and increased the volume of peripheral blood flow. Movements of the gut were inhibited. Additional experiments on isolated tissue led these investigators to conclude that hordenine was an indirectly acting **adrenergic** agent that produced its pharmacological effects by releasing stored norepinephrine (NE).

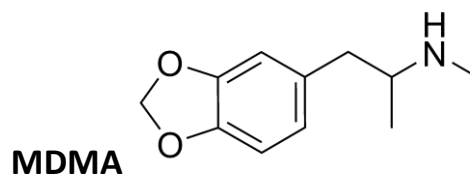
Hordenine was found to be a selective substrate for MAO-B, from rat liver, with $K_m = 479 \mu\text{M}$, and $V_{max} = 128 \text{ nM/mg protein/h}$. It was not deaminated by MAO-A from rat intestinal epithelium.

Hordenine has been found to be a potent stimulant of **gastrin** release in the rat, being essentially equipotent with N-methyltyramine: 83 nM/kg of hordenine (corresponding to about 14 mg/kg of the free base) enhancing gastrin release by roughly 60%.

In a study of the effects of many compounds on a rat **trace amine receptor (rTAR1)** expressed in HEK 293 cells, hordenine, at a concentration of 1 µM, had almost identical potency to that of the same concentration of β-phenethylamine [**PEA**] in stimulating cAMP production through the rTAR1. The potency of tyramine in this receptor preparation was slightly higher than that of hordenine.

Trace amine-associated receptors (**TAARs**), sometimes referred to as **trace amine receptors (TARs)**, are a class of G protein-coupled receptors

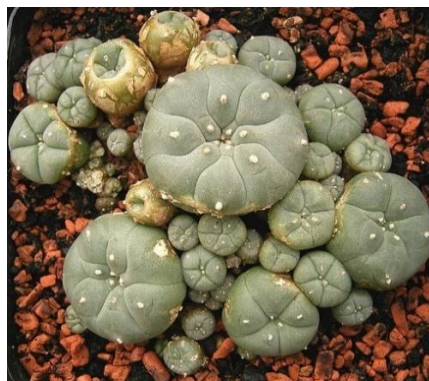
that were discovered in 2001. TAAR1, the first of six functional human TAARs, has gained considerable interest in academic and pharmaceutical research due to its role as the endogenous receptor for the trace amines phenethylamine, **tyramine**, and **tryptamine** – metabolic derivatives of the amino acids - phenylalanine, tyrosine and tryptophan, respectively – ephedrine, as well as the synthetic psychostimulants, amphetamine, methamphetamine & **methylenedioxyamphetamine (MDMA**, "ecstasy").



A list of the TAARs contained in human & chimpanzee genomes:

Human – 6 genes (TAAR1, TAAR2, TAAR5, TAAR6, TAAR8, TAAR9) and 3 pseudogenes (TAAR3, TAAR4P, TAAR7P).

Chimpanzee – 3 genes and 6 pseudogenes.



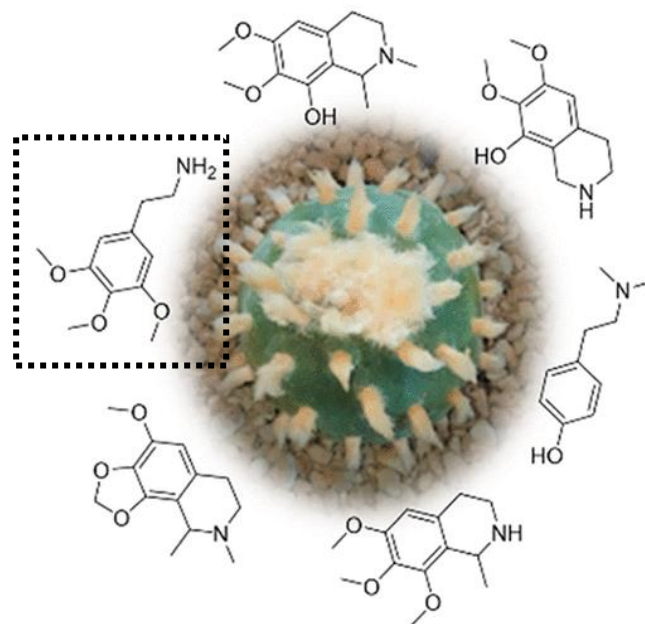
Peyote cactus



San Pedro cactus



Lophophora williamsii in its natural environment



Mescaline, a psychedelic substance derived from the **peyote cactus**, has shown some interesting effects in preliminary studies. While it is not specifically studied for treating cannabis use disorder (**CUD**), here's what we know:

Depression and Anxiety: A new preliminary study suggests that mescaline use may be associated with improvements in depression and anxiety. Participants who had depression reported an 86% improvement in their condition after using mescaline, and those with anxiety reported an 80% improvement.

The epidemiology of mescaline use: Pattern of use, motivations for consumption, and perceived consequences, benefits, and acute and enduring subjective effects

Malin Vedøy Uthaug, Alan K Davis, Trevor Forrest Haas, Dawn Davis, Sean B Dolan, Rafael Lancelotta, Christopher Timmermann, and Johannes G Ramaekers

J Psychopharmacol. **2022** Mar; 36(3): 309–320.

Mescaline is a naturally occurring psychoactive phenethylamine [PEA] found in several cacti and historically used ceremonially by Indigenous and Latin American populations. Broader recognition of its possible therapeutic value in Western science began in the 1950s; however, knowledge of the safety profile of mescaline and the extent of its use remains limited. The primary aim of this study is to examine the epidemiology of mescaline use among English-speaking adults.

About 452 respondents completed a web-based survey designed to assess their previous experience with mescaline (subjective effects, outcome measures, and mescaline type used).

Most respondents reported that they had consumed mescaline infrequently (\leq once/year), for spiritual exploration or to connect with nature (74%). A small number of respondents reported drug craving/desire (9%), whereas very few reported legal (1%), or psychological problems (1%) related to its use, and none reported seeking any medical attention. Overall, respondents rated the acute mystical-type effects as “moderate,” ego-dissolution and psychological insight effects as “slight,” and challenging effects as “very slight.” Most respondents reported that they used Peyote and San Pedro in their most memorable mescaline experience. Overall, the intensity of acute mescaline effects did not differ between mescaline types. About 50% of the sample reported having a psychiatric condition (i.e. depression, anxiety, etc.), and most (>67%) reported improvements in these conditions following their most memorable experience with mescaline.

Findings indicate that the mescaline in any form may produce a psychedelic experience that is associated with the spiritual significance and **improvements in the mental health** with low potential for abuse.

Medical Mescaline

Mescaline (3,4,5-trimethoxyphenethylamine) is a naturally occurring psychoactive alkaloid within the substituted phenethylamine [PEA] class and is typically consumed as raw plant material, extractions from plants, or synthetic preparations. In its naturally occurring form, mescaline is the primary psychoactive compound in two cactus species: the North American *Lophophora williamsii*, also known as Peyote, and the South American *Trichocereus pachanoi*, also known as San Pedro or “huachuma”. Mescaline was first isolated from *L. williamsii* in 1896 by German chemist Arthur Heffter, and later synthesized in 1919 by Ernst Spaff. Direct archaeological evidence of mescaline-containing cacti indicates that its use is among the oldest of psychoactive substances in the New World. Evidence suggests that mescaline-containing cacti have been used ceremonially by Indigenous cultures in the USA, Mexico, and Peru for more than 7,000 years, despite efforts by early Spanish conquerors to eradicate the practice beginning in the 16th century. The first Western medical report of Peyote consumption was recorded in the late 19th century, with the first administration of isolated mescaline reported some two decades later.

Mescaline is a very **stable** molecule.

Pharmacologically, mescaline is a long-acting, low-potency psychedelic PEA substance. Mescaline, like other classic psychedelic compounds, exerts its pharmacological action primarily at serotonin 5-HT $1A$, 5-HT $2A$, and alpha-2 adrenergic receptors. Mescaline exhibits very low binding affinity at dopaminergic [DA] and histaminergic receptors and does not inhibit uptake at monoamine transporters. The 3,4,5-trimethoxy configuration of mescaline appears central to its psychedelic activity.

Effective oral dosage of synthetic mescaline is in the 200–400 mg range, with three orders of magnitude greater than the equivalent dose of lysergic acid diethylamide (LSD). Oral ingestion of mescaline appears to have a longer half-life compared to other classic psychedelics (i.e. 6 h), with peak effects occurring approximately 2 h after ingestion and a total duration lasting 8–12 h. Mescaline is metabolized via oxidative deamination by liver enzymes, with 87% excreted in the urine after 24 h, and animal models show that 28%–46% of mescaline is excreted in the urine **unaltered**.

Preclinical data have provided the understanding of the pharmacological mechanisms of action, but less is known about the acute subjective and enduring effects associated with the consumption of mescaline and whether these effects differ among synthetic mescaline or varieties of mescaline-containing cacti. Reported visual effects from dried Peyote and synthetic mescaline include spatial distortion, distortion of color, closed-eye visual hallucinations, and synesthesia. Some challenging psychological effects have been reported with the use of mescaline in few individuals and are like that of acute schizophrenia and include sensory alterations, ideas of influence, paranoia, delusions, and depersonalization. However, both synthetic and naturally occurring mescaline also produce varying positive emotional and cognitive effects, such as pleasant feelings, euphoria, and transcendence. The nausea and vomiting have more frequently been linked to Peyote ingestion than other methods of mescaline consumption. It was suggested that this was due to its bitter taste, as well as other chemical constituents of the plant rather than just mescaline, as volunteers who received synthetic mescaline did not report nausea or vomiting. Methods for reducing emesis include mixing the plant material with fruit juices or gelatin, or by pulverizing the Peyote buttons and placing the powder into gelatin capsules.

As with other psychedelics, the main adverse effects of mescaline are psychological and include anxiety, panic, and disorganized behavior. Despite these reports, adverse events associated with mescaline use are rare, as there were only 31 total single-substance exposures to mescaline reported to California Poison Control over an 11-year period. Furthermore, there is no evidence of psychological or cognitive deficits among Native American (NA) users of Peyote. Furthermore, these have only been done with specific population (i.e. NA groups). Like other psychedelics, mescaline is associated with a rapid-onset tolerance period lasting 3–4 days after the use, during which repeated use is associated with diminished psychological effects. Despite its potential to rapidly promote tolerance, mescaline has not been shown to produce dependence.

The prevalence of use and the access and availability of mescaline varies depending on several factors. Specifically, a 2016 survey estimated that eight million people (3%) aged 12 or older in the United States (US) had

used mescaline in their lifetime. The same study found that 5.5 million people in the US (2%) aged 12 or older had used Peyote in their lifetime, despite Peyote's classification as a Schedule I substance by the Drug Enforcement Agency (DEA). However, the passage of the American Indian Religious Freedom Act Amendments of 1994 (**AIRFA**), which protected the religious use of Peyote for enrolled members of Federally recognized Native American Tribes and members of the Native American Church (**NAC**), was associated with an increase of Peyote use prevalence of <10% among Native Americans (NAs).

Today, members of the NAC report using Peyote anywhere from once per year to two to three times per week. Though the AIRFA essentially decriminalized Peyote use for NAs with the 1994 amendments, the city of Oakland, CA passed a resolution, which decriminalized all "entheogenic plant medicines" including mescaline-containing cacti in June 2019, which may lead to an exponentially increased use by Indigenous peoples in the future. Decriminalization resolutions, which include Peyote, may contribute significantly to the extinction of the Peyote cacti in the wild. Similarly, the Republic of Peru, South America has enacted legislation protecting traditional use of Indigenous plant medicines, such as San Pedro.

Anecdotal Internet reports from the US describe the mescaline use for recreational, spiritual, and therapeutic purposes. Recognized for its possible psychotherapeutic value in the 1930s, mescaline was first used therapeutically in the 1950s to help patients access repressed memories, gain insight into emotional issues, and explore ego defense mechanisms (e.g. regression, increased awareness of acute anxiety, and somatization of affect). NA participants in Peyote ceremonies commonly experienced reductions in chronic anxiety, heightened community satisfaction, and increased sense of personal worth. Within the NAC, Peyote has been used to treat chronic **alcoholism** within ethnically oriented residential treatment programs. In Western communities, it has been suggested that mescaline may play a role in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and personality disorders. Anonymous Internet posts by recreational users describe mescaline as a means of attaining spiritual transformation, gratitude, compassion, and interconnectedness with the universe.

The pharmacology of mescaline has been assessed in animal models, and the subjective effects have been reported in numerous case studies. Although there are reports of mescaline use on Internet sites and among the Peyote-ingesting members of the NAC, no epidemiological studies examining the patterns of use, subjective effects, motivations for use, or potential medical and psychological harms/benefits of consuming mescaline in the general population exist.

מסקלין (Mescaline) או 3,4,5-טרומטוקסי פנתילאמין, אלקלואיד הלוצינוגני (חומר הזיתי) המצוי בעיקר בצמח הקקטוס, וגורם לשיכרון חושים, הזיות חזותיות ושינויים קיצוניים במצב ההכרה.

המסקלין מסונתז במעבדה (כמסקלין גופרתי) או נסחט מקקטוס הפיוטה (*Lophophora williamsii*), מהקקטוס *Echinopsis pachanoi*, או מהקקטוס *Echinopsis peruviana*. החומר מצוי במספר מינים נוספים במשפחת הצברים. השימוש בסחיטה מפאיוטה בטקסים דתיים אינדיאנים התפרסם מאז יצירת הקשרים הראשונים עם האירופאים, במיוחד בקרב שבט הויצ'ולס במקסיקו. החומר בודד וזוהה לראשונה ב-1897 על ידי ארתור הפטר הגרמני וסונתז לראשונה ב-1919, אך היה בשימוש על ידי בני אדם למעלה מ-3,000 שנים.

המינון האפקטיבי לאדם הוא **200–400 מיליגרם**. מחצית מהחומר מתפרק בגוף לאחר 6 שעות, וזמן ה'מסע' הכללי יכול להיות כמחצית יממה או יותר. החומר אינו ממכר פיזית. בספרו "דלתות התודעה", תיאר אלדוס האקסלי את מסקנותיו על התודעה בעקבות השימוש במסקלין.

כמו פסיכדליים ואתנוגנים דומים, מסקלין משמש להרחבת התודעה. לרוב חווים המשתמשים בסם הזיות חזותיות ושינויים במצב ההכרה. השפעות פיזיות שהסם עשוי לגרום כוללות בין היתר: תחושת אופוריה, רגשות נעימים, הרחבת אישונים, גלי חום וקור, שינויים בלחץ הדם, סחרחורת, הקאה, קצב לב מהיר, שלשול וכאבי ראש.

במהלך המסע הפסיכדלי בהשפעת תמצית בוטנית ספקטרום מלא מפאיוטה, האדם מצליח להשתחרר מדפוסי חשיבה מעיקים ומגבילים ולהתבונן פנימה והחוצה בצורה מהימנה. החוויה המיסטית החזקה מאפשרת טרנספורמציה ספיריטואלית והאדם מתמלא בהכרת תודה וחמלה.

בהשפעת תמצית ספקטרום מלא של פאיוטה האדם מתמקד בשמירת הבריאות הגופנית והנפשית שלו, פיתוח קשרים חברתיים חיוביים ושמירת הסביבה.

המסע הפסיכדלי בהשפעת מסקלין + פלוטין + הורדנין מאפשר השגת תובנות עמוקות ושינוי ברור בהתנהגות. החרדה והדיכאון נעלמים, האגו מתמוסס ובעזרת החוויה החוץ-גופנית (טרנסנדנטלית) והאדם מרגיש את עצמו מחדש כחלק אינטגרלי מהיקום כולו.

בהשפעת טיפול בתמצית בוטנית ספקטרום מלא מפאיוטה אפשר להקל גם על תסמיני גמילה מקנביס.

בכוונתו לכתוב הצעת מחקר מפורטת ולהציע את הנושא לוועדת המו"פ של היק"ר.

20. טיפול בתסמיני גמילה בעזרת אוקסיטוצין

אוקסיטוצין (Oxytocin) הוא הורמון סומטי שמכווץ את הרחם בזמן לידה ומקל על הפרשת החלב בזמן הנקה. אוקסיטוצין מופרש אצל נשים וגברים בזמן אורגזמה, ומכונה גם "הורמון האהבה". הוא משמש גם כמוליך עצבי שממלא תפקיד בקשרים חברתיים ועשוי להשפיע על יצירת האמון הבין-אישי.

לאוקסיטוצין ולווזופרסין מבנה דומה, השונה בשתי חומצות אמיניות.

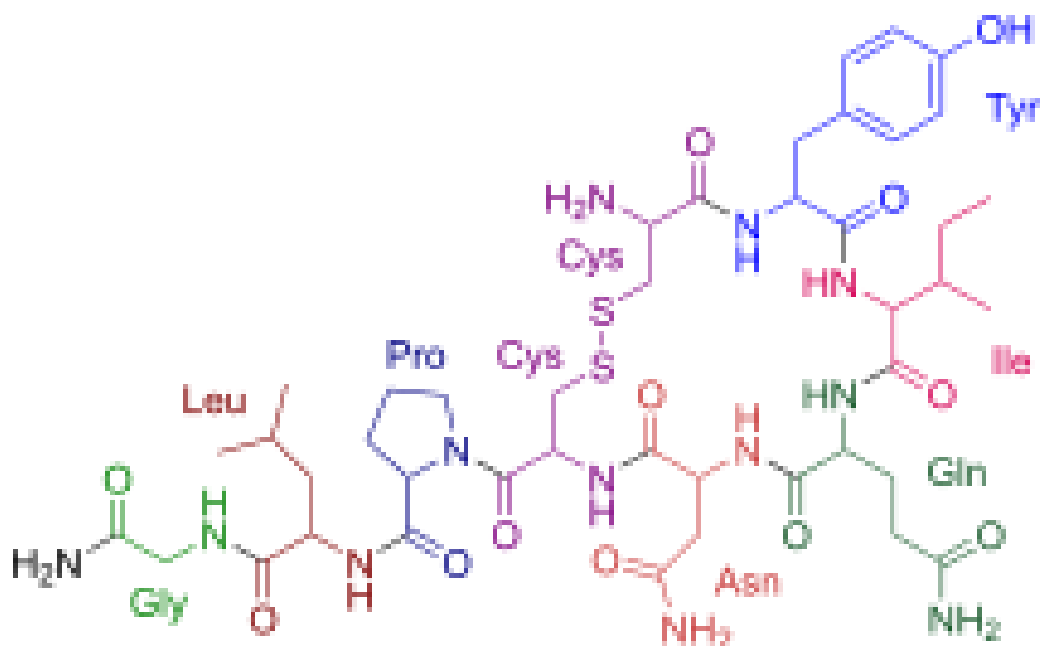
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂ - לאוקסיטוצין

Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂ - לווזופרסין

ייצור ושחרור:

האוקסיטוצין מיוצר בהיפותלמוס על ידי ה-Magnocellular neurosecretory cells הנמצאים ב-Paraventricular nucleus.

קבוצה של חלבונים, ה-Neurophysin I משמשים כנשאי האוקסיטוצין עד בלוטת יותרת המוח והוא משתחרר לדם מן הנירוהיפופיזה (האונה האחורית של בלוטת יותרת-המוח אשר מאחסנת ומפרישה הורמונים שיוצרו בגופי התאים ההיפותלמיים). לאחסון זמני של ההורמון הגוף מנצל גופי הרינג.



מבנה:

אוקסיטוצין הוא נונאפפטיד - פפטיד המורכב משרשרת בת תשע חומצות אמינו. רצף חומצות האמינו שלו הוא: ציסטאין - טירוזין - איזולאוצין - גלוטמין - אספרגין - ציסטאין - פרולין - לאוצין - גליצין. שיירי הציסטאין יוצרים גשר גפריתי (קשר קוולנטי בין אטומי הגופרית שבשני השיירים). המסה המולקולרית של האוקסיטוצין היא 1007 דלטון. 1 טו של אוקסיטוצין שווים ל-2 מיקרוגרם של הפפטיד הטהור.

אופן הפעולה:

פעולות הורמונליות היקפיות

הניירוהיפופיזה מפרישה את ההורמון אוקסיטוצין שבזמן לידה משפיע על הרחבת צוואר הרחם וגם להתכווציות במשך הלידה. הוא ממריץ פעולתם של שרירים חלקים באזור החלציים וסביב בלוטת החלב בשדיים. בשבועות הראשונים של ההנקה האוקסיטוצין מכווץ את הרחם ובכך מסייע להקרשת הדם של נקודת האחיזה של השליה. האוקסיטוצין מופרש אצל נשים וגברים בזמן אורגזמה. כנראה האוקסיטוצין מסייע למעבר הזרע בזמן פליטה.

פעילות במוח

אחרי שבלוטת יותרת המוח מפרישה את האוקסיטוצין, מחסום הדם-מוח אינו מאפשר כניסה חוזרת של האוקסיטוצין למוח. גירוי היקפי כמו הנקה לא משפיע על ריכוז האוקסיטוצין בנוזל מוחי שדרתי (CSF). רמת האוקסיטוצין בפלזמה עולה עם ירידה ברמות ההורמון אדרנוקורטיקורופי (ACTH), והמסקנה היא שכנראה האוקסיטוצין מווסת את שחרור ה-ACTH בתנאים מסוימים.

קולטני האוקסיטוצין נמצאים במוח, בחוט השדרה, באמיגדלה, ventromedial hypothalamus septum ובגזע המוח.

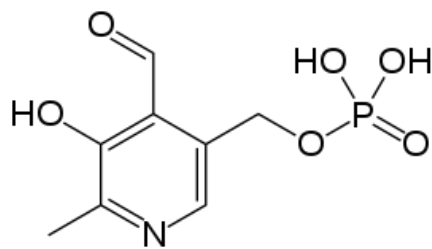
השפעה על ההתנהגות – מחקרים עם חיות מעבדה מצביעים על השפעה של האוקסיטוצין בעוררות מינית, מונוגמיה, קשר אימהי, **והפחתת תגובות גמילה לחומרים ממכרים**. נראה שלאוקסיטוצין תפקיד בהתנהגות חברתית, המעודד התנהגות הפוכה מתגובת הילחם או ברח, על ידי הפחתת תחושת הפחד והגברת האמון. אצל אוטיסטים נמצאו רמות נמוכות של אוקסיטוצין במוח.

אוקסיטוצין משמש למעשה כמגבר בקליטה של אותות חברתיים שונים, ולפיכך עלול לגרום גם לתחושות שליליות של חרדה, תוקפנות ואלימות.

אוקסיטוצין סינתטי מיוצר בשם פיטוצין או סינטוצינון. החומר מופץ למתן תוך ורידי או שרירי וגם **במשאף**. מידת הספיגה במתן דרך הפה נמוכה מאוד מכיוון שהחומר נהרס על ידי אנזימים במערכת העיכול. גם זמן מחצית החיים בפלזמה הוא קצר (כמה דקות). החומר מתפרק במהירות בכבד ובכליות.

21. התמקדות בתזונה מיטבית

B6 VITAMIN



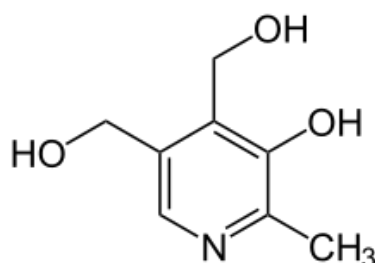
Vitamin B6 is one of the B vitamins, and thus an essential nutrient. The term refers to a group of six chemically similar compounds, i.e., "vitamers", which can be interconverted in biological systems. Its active form, pyridoxal 5'-phosphate [**PLP**], serves as a coenzyme in more than 140 enzyme reactions in amino acid, glucose, and lipid metabolism.

Plants synthesize pyridoxine as a means of **protection from the UV-B radiation** found in sunlight and for the role it plays in the synthesis of chlorophyll. Animals cannot synthesize any of the various forms of the vitamin, and hence must obtain it via diet, either of plants, or of other animals. There is some absorption of the vitamin produced by intestinal bacteria, but this is not sufficient to meet dietary needs. For adult humans, recommendations from various countries' food regulatory agencies are in the range of 1.0 to 2.0 milligrams (mg) per day. These same agencies also recognize ill effects from intakes that are too high, and so set safe upper limits, ranging from as low as 25 mg/day to as high as 100 mg/day depending on the country. Beef, pork, fowl and fish are generally good sources; dairy, eggs, mollusks and crustaceans also contain vitamin B6, but at lower levels. There is enough in a wide variety of plant foods so that a vegetarian or vegan diet does not put consumers at risk for deficiency.

Dietary deficiency is rare. Classic clinical symptoms include rash and inflammation around the mouth and eyes, plus neurological effects that include drowsiness and peripheral neuropathy affecting sensory and motor nerves in the hands and feet. In addition to dietary shortfall, deficiency can be the result of anti-vitamin drugs. There are also rare genetic defects that can trigger vitamin B6 deficiency-dependent

epileptic seizures in infants. These are responsive to pyridoxal 5'-phosphate (PMP) therapy.

Because of its chemical stability, pyridoxine hydrochloride is the form commonly given as vitamin B6 dietary supplement.



Pyridoxine

Pyridoxine is in the vitamin B family of vitamins. It is required by the body to metabolize amino acids, carbohydrates, and lipids. Sources in the diet include fruit, vegetables, and grains.

Absorbed pyridoxine (**PN**) is converted to pyridoxamine 5'-phosphate (**PMP**) by the enzyme pyridoxal kinase, with PMP further converted to pyridoxal 5'-phosphate (**PLP**), the metabolically active form, by the enzymes pyridoxamine-phosphate transaminase or pyridoxine 5'-phosphate oxidase, the latter of which also catalyzes the conversion of pyridoxine 5'-phosphate to PLP. Pyridoxine 5'-phosphate oxidase is dependent on flavin mononucleotide (**FMN**) as a cofactor produced from riboflavin (vitamin **B2**). For degradation, in a non-reversible reaction, PLP is catabolized to 4-pyridoxic acid, which is excreted in urine.

PLP is involved in many aspects of macronutrient metabolism, neurotransmitter synthesis, histamine synthesis, hemoglobin synthesis and function, and gene expression. PLP generally serves as a coenzyme (cofactor) for many reactions including decarboxylation, transamination, racemization, elimination, replacement, and beta-group interconversion.

PLP is a cofactor in the biosynthesis of five important neurotransmitters: serotonin, dopamine, epinephrine, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid [GABA].

ללא ויטמין B6 נפגעת סינתזת הגאבא במוח ולכן חשוב מאד להוסיף אותו לתזונה במהלך הגמילה מקנביס.

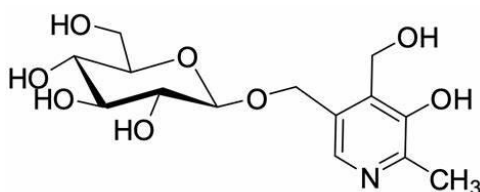
Sources of Vitamin B6

Foods that containing vitamin B-6 include milk, salmon, eggs, bananas, chickpeas, and avocado.

Bacteria residing in the large intestine (microbiome) are known to synthesize B-vitamins, including B6, but the amounts are not sufficient to meet host requirements, in part because the vitamins are competitively taken up by non-synthesizing bacteria.

Vitamin B6 is found in a wide variety of foods. In general, meat, fish and fowl are good sources, but dairy foods and eggs are not. Crustaceans and mollusks contain about 0.1 mg/100 grams. Fruit (apples, oranges, pears) contain less than 0.1 mg/100g.

Bioavailability from a mixed diet (containing animal- and plant-sourced foods) is estimated at being 75% – higher for PLP from meat, fish and fowl, lower from plants, as those are mostly in the form of pyridoxine glucoside, which has approximately half the bioavailability of animal-sourced B6 because removal of the glucoside by intestinal cells is not 100% efficient.



Given lower amounts and lower bioavailability of the vitamin from plants there was a concern that a vegetarian diet could cause a vitamin deficiency state. However, the results from a population-based survey conducted in the U.S. demonstrated that despite a lower vitamin intake, serum PLP was **not** significantly different between meat-eaters and vegetarians, suggesting that a vegetarian diet does not pose a risk for vitamin B6 deficiency.

Cooking, storage, and processing losses vary, and in some foods may be more than 50% depending on the form of vitamin present in the food. Plant foods lose less during processing, as they contain **pyridoxine**, which is more stable than the **pyridoxal** or **pyridoxamine** forms found in animal-sourced foods. For example, milk can lose 30–70% of its vitamin B6 content when dried. The vitamin is found in the germ and aleurone layer of grains, so there is more in whole wheat bread and Sprouted

Bread compared to white bread wheat, and more in brown rice compared to white rice.

In 2010, the European Food Safety Authority (EFSA) published a review of proposed health claims for vitamin B6, disallowing claims for bone, teeth, hair skin and nails, and allowing claims that the vitamin provided for normal homocysteine metabolism, normal energy-yielding metabolism, normal psychological function, reduced tiredness and fatigue, and provided for normal cysteine synthesis.

The US FDA has several processes for permitting health claims on food and dietary supplement labels. There are no FDA-approved Health Claims for vitamin B6. Structure/Function Claims can be made without FDA review or approval as long as there is some credible supporting science. Examples for this vitamin are: "Helps support nervous system function" and "Supports healthy homocysteine metabolism."

Pyridoxine-dependent epilepsy is a type of rare infant epilepsy that does not improve with typical anti-seizure medications.

Medical Flavonoids

תוספת פלבנואידים טבעיים שמפעילים קולטני גאבא:

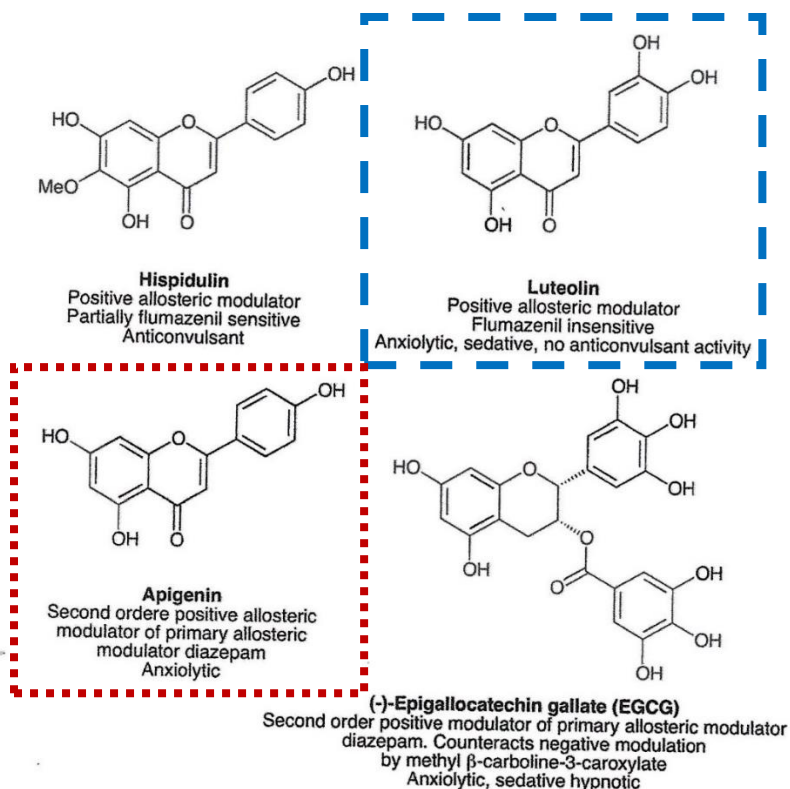


Fig. 5 Some naturally occurring flavonoids that influence GABA_A receptors.

LUTEOLIN

לוטאולין נמצא בפלפל ירוק, סלרי ופטרוזיליה והוא **נוגד דלקת חזק** בכל הגוף וגם במוח. במחקר עדכני הצליחו להראות במודל של יצירה מכוונת של תהליך דלקתי [באמצעות חשיפה של תאי מיקרוגליאה לחומר המכונה (LPS) ליפופוליסכריד שהינו מרכיב בדופן התא של בקטריות] ובשלב השני חשפו את התאים ללוטאולין. התאים שנחשפו גם ללוטאולין הראו פעילות דלקתית מצומצמת באופן משמעותי.

נראה כי לוטאולין עוצר יצירה של ציטוקין מרכזי בתהליך הדלקתי, מרכיב זה הינו אינטרלאוקין 6 (IL-6). ההשפעה של לוטאולין משמעותית וכך 90 אחוז מייצור IL-6 נעצר. מסתבר כי לוטאולין מונע ממרכיב המכונה AP-1 (שהינו גורם שעתוק) להקשר לפרומוטר של IL-6 על ידי פגיעה בתהליך הזרחון של פרוטאין קינאז JNK אשר מפעיל את AP-1, בתרבות של תאי מיקרוגליאה.

APIGENIN

Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone), found in many plants, is a natural product belonging to the flavone class that is the aglycone of several naturally occurring glycosides. It is a yellow crystalline solid that has been used to dye wool.

Sources in nature

Apigenin is found in many fruits and vegetables, but parsley, celery, and chamomile tea are the most common sources. Apigenin is particularly abundant in the flowers of chamomile plants, constituting 68% of total flavonoids. Dried parsley can contain about 45 mg apigenin/gram of the herb, and dried chamomile flower about 3–5 mg/gram. The apigenin content of fresh parsley is reportedly 215.5 mg/100 grams, which is much higher than the next highest food source, green celery hearts providing 19.1 mg/100 grams.

Pharmacology

Apigenin competitively binds to the benzodiazepine site on GABA-A receptors.

The naturally occurring glycosides formed by the combination of apigenin with sugars include:

Apiin (apigenin 7-O-apioglucoside), isolated from parsley and celery.

Apigetrin (apigenin 7-glucoside), found in dandelion & coffee.

Vitexin (apigenin 8-C-glucoside).

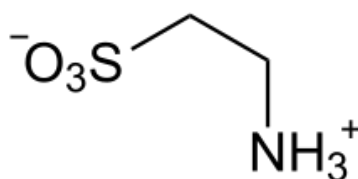
Isovitexin (apigenin 6-C-glucoside).

Rhoifolin (apigenin 7-O-neohesperidoside).

אפיגנין נמצא ב**פטרוזיליה**, **סלרי**, **פרחי קמומיל**, **ציפורן**, **ליקוריץ**, **רוזמרין**, **פלפל שחור**, **מליסה**, **ארטישוק**, **תרד**, **נענע**, **מנטה** ו**בזיליקום**.

לאפיגנין יש השפעה כללית **מרגיעה** והוא מוריד לחץ דם גבוה. אפיגנין נקשר לקולטן גאבא GABA-A RECEPTOR באותו אתר שבנזודיאזפין נקשר אליו ומפעיל אותו. לכן הוא מתאים כטיפול בתסמיני גמילה מ-THC ומתקן את הירידה החדה בפעילות גאבא שנגרמת בשל ההתנזרות מקנביס. הפלבונואיד הטבעי עדיף על הבנזודיאזפין הסינטטי שגורם לתופעות לוואי חמורות.

תוספת טאורין



טאורין (**Taurine**) היא חומצה אורגנית המהווה מרכיב של מלחי מרה ומתפקדת גם כ**מוליך עצבי** במערכת העצבים המרכזית. בטאורין נעשה שימוש במספר משקאות אנרגיה ["RED BULL"]. מקור השם "טאורין" במילה הלטינית "טאורוס", שמשמעותה "שור".

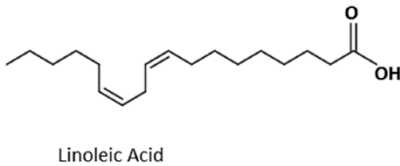
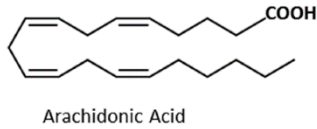
תפקידיו בגוף: הטאורין נמצא בגוף באופן טבעי ברמה של 0.1% והוא משמש במספר תפקידים ותהליכים ביולוגיים ופיזיולוגיים, כמו כן הוא משמש באפנון של איתות **סידן**, חיוני לתפקוד לב, כלי דם, וכן להתפתחות והתפקוד של שרירי שלד, הרשתית, ומערכת העצבים.

נבדקת ההשערה שטאורין ממלאת תפקיד בהאטת תהליכי הזדקנות ונכון לעתה אין אישוש מחקרי להשערה זו. אין המלצה לנטילת טאורין כתוסף תזונה.

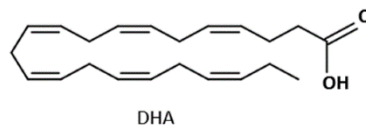
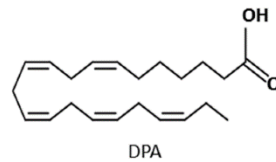
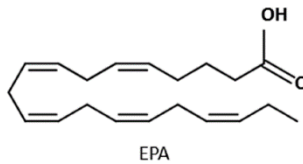
תוסף טאורין יקל על תסמיני גמילה מקנביס בשל השפעתו על איתות הסידן במוח.

תוספת אומגה-3

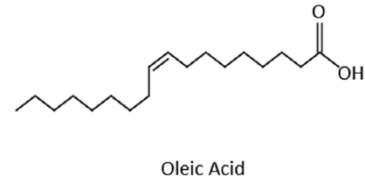
Omega 6



Omega 3



Omega 9



אומגה 3 היא קבוצה של חומצות שומן בלתי רוויות - **ALA** (חומצה אלפא-לינולנית) **DHA** (חומצה דוקוסהקסנואית) ו-**EPA** (חומצה איקוסאפנטאנואית) – שלושתן חיוניות מאוד לבריאותו ותפקודו התקין של הגוף.

מקורו של האנדוקנבינואיד אנדמיד הוא מחומצה ארכידונית שהיא אומגה-6.

מקורו של האנדוקנבינואיד אוליאומיד הוא מחומצה אוליאית שהיא אומגה-9.

צריכה קבועה של אומגה 3 בכמות מספקת, תורמת לאיזון בין רמת חומצות השומן הרוויות לרמת חומצות השומן הבלתי-רוויות בגוף.

בין השאר, הוכח מחקרית כי אומגה 3 תורמת לתפקודם התקין של **המוח ומערכת העצבים**, מגינה על הגוף במצבי סטרס, מפחיתה את הסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם, וחשובה במיוחד לספורטאים ולנשים בהריון.

גופנו אינו מסוגל לייצר אומגה 3 בעצמו, ולכן הוא חייב לקבל אותה מתזונה.

דגים כמו סלמון, מקרל, הרינג, סרדינים, פורל וטונה עשירים במיוחד באומגה 3. זאת הסיבה שאיגוד הלב האמריקאי (AHA) ממליץ לאכול דגים לפחות פעמיים בשבוע, בדגש על דגים שומניים שגדלים במים קרים.

נמצא שכיום בתזונה המערבית יש הרבה יותר חומצות מקבוצת אומגה 6 וחומצות שומן רוויות, ופחות מדי - אם בכלל - אומגה 3.

משום כך, הדרך היעילה ביותר ליהנות מהיתרונות הבריאותיים של אומגה 3 היא לצרוך אותה בצורה קבועה ויוזימית כתוסף תזונה.

האתגר הגדול בצריכת אומגה 3 הוא זיהום מי הים, שמשפיע באופן ישיר על הדגים מהם מופקת האומגה 3. ארגוני הבריאות בישראל ובכל העולם מצאו כי מפעלים שופכים פסולת לים ומזהמים את מימיו. כתוצאה מכך, מי הים מתמלאים ברעלים, כספית ומתכות כבדות. חומרים מסוכנים אלה שוקעים אל מעמקי הים, שם שוכנים הדגים הגדולים (טונה, כריש, ודג חרב), שניזונים ממזון שנגוע במתכות כבדות ורעלים.

משום כך חשוב לבחור אומגה 3 המופקת מדגים קטנים כמו אנשובי, כי הם אינם שוחים במעמקים ולכן אינם ניזונים ממזונות המכילים מתכות ורעלים. בנוסף, דגי הים הקטנים חיים הרבה פחות זמן מדגי הים הגדולים, ולכן הם נקיים יחסית מהמתכות והרעלים האלה.

מבחינת מינון, מומלץ לבחור בכמוסות המכילות מינון כפול של אומגה 3 – 600 מ"ג בכל כמוסה, ביחס מאוזן בין חומצות השומן EPA ו-DHA שגם הן במינון כפול ולכן יעיל יותר.

תוספת אומגה-3 מומלצת למשתמשים בקנביס רפואי בקביעות וגם להקלת תסמיני הגמילה מ-THC.

אגוזים ושקדים

Don't forget your Nuts!

אגוזים ושקדים טבעיים מגדול אורגני הם מקור טוב לחומצות שומן הכרחיות, חלבונים, נוגדי חמצון, מינרלים, סיבים תזונתיים ועוד ולכן מומלצים במהלך הגמילה מקנביס.

ערכים תזונתיים בסוגי אגוזים שונים

שקדים: השקד עשיר בסוג חשוב של חומצות שומן - חומצות שומן חד בלתי רוויות, המסייעות להעלאת רמות הכולסטרול ה"טוב" (HDL) בגוף. כולסטרול זה עוזר לפינוי הכולסטרול הרע (LDL) מהגוף ובכך מסייע להפחתת הסיכון למחלות לב. השקד עשיר גם בסידן וסיבים תזונתיים עד פי 2 מאגוזים אחרים. ויטמין E, אשר הינו נוגד חמצון חזק, מצוי בו בכמות טובה.

אגוזי מלך: אגוזי מלך עשירים מאוד בחומצות שומן מסוג אומגה 3 התורמות לשמירה על בריאות הלב, נוגדות דלקות, חשובות להתפתחות המוח אצל עוברים, נוגדות דיכאון ועוד. זוהי קבוצה של חומצות שומן חיוניות - כלומר הגוף אינו מסוגל לייצר אותן ולכן חייב לקבלן מהמזון. אכילה של 14 חצאי אגוזי מלך ביום כחלק מתפריט מאוזן ומבוקר תספק את כמות האומגה 3 היומית.

אגוזי ברזיל: אגוזים אלה מכילים כמות יפה של חומצות שומן בלתי רוויות העוזרות להעלות את רמות הכולסטרול הטוב ולהוריד את הסיכון למחלות לב.

זהו המקור הטבעי העשיר ביותר בסלניום - מינרל נוגד חמצון הנלחם ב"רדיקלים החופשיים" בגוף ולכן מוכר גם כמעכב הזדקנות וכמסייע להפחתת הסיכון לסוגי סרטן שונים כגון ריאות וערמונית. למי שצורך אגוזי ברזיל על בסיס יומי חשוב לזכור כי בכל אגוז ברזיל יש בין 80-100 מק"ג סלניום והגבול העליון לצריכה הוא עד 400 מק"ג ביום. מעבר לכך, הרמות עלולות להיות רעילות. כלומר לא מומלץ לצרוך מעל ל- 5 אגוזי ברזיל על בסיס יומי.

בוטנים: בוטנים עשירים בחלבון, אשלגן, ויטמיני B וברזל. הם בעצם קטניות ולא אגוזים אך דומים בערכיהם התזונתיים לאגוזים. 28 גרם בוטנים מספקים 10% מהקצובה היומית המומלצת של חומצה פולית, החשובה להפחתת הסיכון למומים אצל עוברים והפחתת הסיכון למחלות לב וכלי דם. בוטנים הינם מקור טוב גם לניאצין (ויטמין B3), העוזר להפחית את רמות הכולסטרול הרע (LDL LOW DENSITY LIPOPROTEIN) ולהעלות את רמות הכולסטרול הטוב (HDL HIGH DENSITY LIPOPROTEIN) בגוף.

אגוזי קשיו: אגוזי קשיו עשירים בחלבון ומינרלים שונים כגון אבץ וברזל. יש בהם פי 2 ברזל מאשר ברוב האגוזים. ברזל הינו מינרל החשוב ליצירת כדוריות הדם האדומות, למניעת אנמיה וכן מתפקד כמרכיב חשוב באנזימים רבים בגוף. אבץ חשוב לשמירה על בריאות השיער, העור, הציפורניים, מערכת החיסון והפוריות.

אגוזי פקאן: אגוזי פקאן עשירים בסיבים תזונתיים המסייעים לפעילות מערכת העיכול וויטמין A ואבץ המסייעים לשמירה על בריאות העור, הציפורניים והשיער וכן בעלי תפקיד חשוב במערכת החיסון.

אגוזי לוז: אגוזי לוז מכילים מינרלים שונים כגון אשלגן, מנגן וברזל. עשירים בוויטמין C אשר חשוב להחלמת פצעים, שמירה על בריאות הרקמות וכן מסייע לספיגת הברזל במעי מהמזון. כמו כן, עשירים בוויטמין E אשר הינו נוגד חמצון חזק הנלחם ברדיקלים החופשיים הנוצרים בגוף בחשיפה לשמש זיהום אוויר. ויטמין E מסייע לשמירה על בריאות העור ומניעת הזדקנות. ויטמין E וויטמין C עובדים בשיתוף פעולה כנגד רדיקלים חופשיים. אגוזי לוז עשירים גם בחומצה פולית המסייעת למניעת מומים בעובר וחשובה לשמירה על בריאות הלב.

פיסטוק חלבי: פיסטוק עשיר בוויטמין A החשוב לשמירה על בריאות העור, השיער והציפורניים וכן לריריות בגוף כגון העיניים או רירית המעיים. כמו כן, עשיר בסיבים תזונתיים וחלבון ולכן תורם לתחושת השובע. בנוסף, עשיר באשלגן ומכיל ויטמינים מקבוצת B.

נבטי שקדים

השריית שקדים במים קרים ושטיפות תכופות, מסלקות חומצה פיטית (אשר מעכבת ספיגת מינרלים מהמזון) ומעכבי אנזימי עיכול אשר מצויים בקליפה של הזרע. הערך התזונתי, הטעם והזמינות הביולוגית עולה במהלך השבוע הראשון להנבטה במים במקרר. חשוב להחליף מים פעם ביממה לפחות.

בתמונה שלהלן סומן הנבט בראש זרע השקד בחץ לבן.



נבטים אורגניים מיצור עצמי: מספקים חומצות אמינו חופשיות, חומצות שומן חיוניות, פחמימות מלאות, סיבים מסיסים ובלתי מסיסים, ויטמינים, מינרלים, נוגדי חמצון, אנזימים ועוד ולכן הם מומלצים להקלת תסמיני הגמילה מקנביס.

גדול על מצע אורגני מנותק

Dr. Yaakov Waksman ד"ר יעקב ווקסמן

רופא בעלת נבטים אורגניים

- * נבטוטי דגנים וקטניות
- * נבטים ירוקים/עלי ביובי סלט
- * עשב חיטה/שעורה/שיבולת-שועל/שיפון
- * סדנאות לניקוי הגוף

הנבטה אוטומטית

קציר ביתי

מאפה מזרעים מונבטים של חיטה או קוסמין או שיפון

נבטוטי דגנים וקטניות

חברת "הר-נבט" הוקמה בשנת **1999** במטרה ללמד את הציבור [כולל משתמשי קנביס] לגדל באמצעים פשוטים וזולים, נבטים אורגניים רפואיים כל השנה [חקלאות אורגנית-אורבנית]. במהלך יותר משני עשורים, לא מעט משתמשי קנביס "כבדים" למדו לגדל ולאכול נבטים והעידו שההתמכרות ל-THC הופחתה כאשר הגוף ספג מרכיבים חיים זמינים (ויטמינים, מינרלים, נוגדי חמצון, סיבים תזונתיים, חלבונים וחומצות שומן הכרחיות) מנבטים אורגניים טריים מסוגים שונים. המוטו שלי הוא "נעשה ונשמע". "מכירת חכות ולא דגים".



עשב חיטה, שעורה, שיפון, כוסמין ושיבולת-שועל



קוצרים כל בוקר, סוחטים למיץ ושותים לבריאות





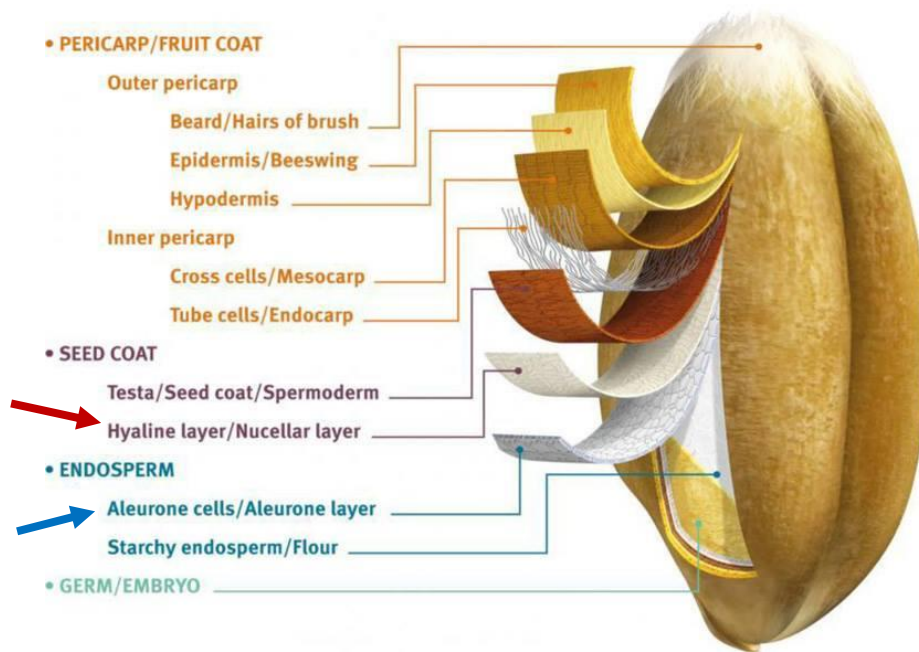
זרעי קטניות ודגניים מונבטים באויר = נבטוטים



מנבטה חשמלית



נבטי ברקולי וצנונית על מצע מאצה בריאה ואכילה



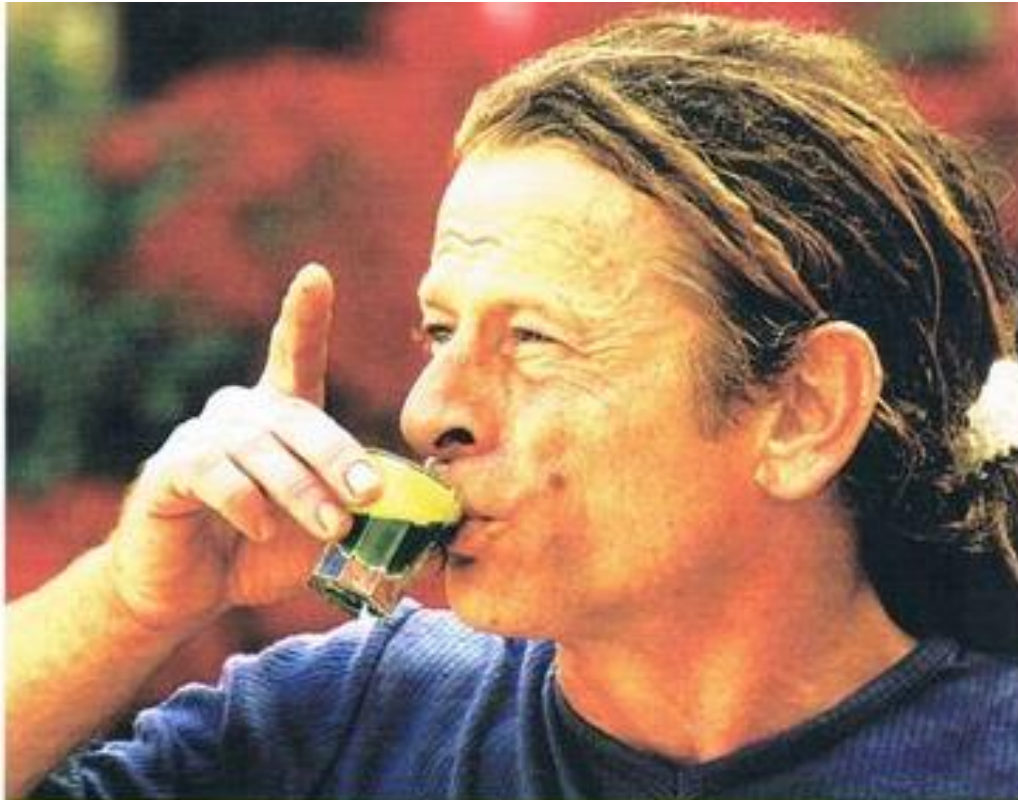
שבע השכבות של קליפת זרע החיטה (מוץ)



את לחם הנבטים אופים בטמפרטורה נמוכה מזרעי דגן אורגנים מונבטים ומלחים-ים אטלנטי בלבד!



לחם נבטים: חיטה – כוסמין – שיפון.



על פלאי הנבטים

"בטבע, מצב של זרעים יבשים הוא זמני עד לגשם הבא" אומר ד"ר יעקב וקסמן. "בני האדם התקבעו בשלב הזה ובחרו להכניס אותו לסיר. למעשה, עדיף לתת לטבע לבשל לבד, כי אז הגוף מנצל את כל החומרים הטובים שבצמח."
ד"ר וקסמן מסביר שנבטוטים הם זרעים שגדלו בעזרת מים ואוויר, ואילו נבטים צומחים מהאדמה. קיימים נבטוטי דגנים וקטניות כמו עדשים, שעועית, אפונה ועוד. הם נראים כמו הזרע המוכר, שממנו צומחים שורשון וניצרון קטנים. ישנם גם נבטים של עשב חיטה ושעורה, שיבולת שועל, שיפון, תלתן, חמנית, כוסמת, חומס, שעועית, עדשים ועוד, שבהם דומיננטיים הגבעולים והעלים הירוקים.
"מבין הדגנים, נבט החיטה הוא המוכר ביותר" אומר וקסמן. "שותים אותו כמיץ, ואילו מהשעורה מכינים בדרך כלל כמוסות, כי היא מרה. מיץ עשב שיבולת שועל עוזר בהקלת תסמיני ההתנקות מהשפעת סמים קשים וכן מרגיע ילדים היפראקטיביים. לכל אחד מהדגנים יש סגולות מיוחדות, לכן אני מכין קוקטייל מכל השלושה. עם זאת, החיטה לא מומלצת לחולים בסוכרת ולסובלים מקנדידה."

חסידי התחום מעידים כי לנבטים ולנבטוטים השפעה ייחודית. "הם חיוניים לבניית חלבונים, תאים ורקמות." מפרט וקסמן. "וגם עשירים בוויטמינים, אנזימים, מינרלים, חומצות אמינו ונוגדי חמצון, שאת חלקם נדיר למצוא בטבע ואי אפשר להשיג במזון מתועש ושאינו אורגני. חלק מהנבטים עשירים בחומצות שומן הכרחיות כמו אומגה 6 ו-3 וסיבים תזונתיים. אכילת נבטים ונבטוטים אורגניים עשויה למונח מחלות ולשפר מצריח ועל גישו נוצרו יתר לחץ דם, ריר

כתבו עליו בעיתון, הרבה דברים...

פרסום מחריד ודמוני לגמילה מקנביס אשר מקטין ומבזה את המכור:



22. סיכום ומסקנות

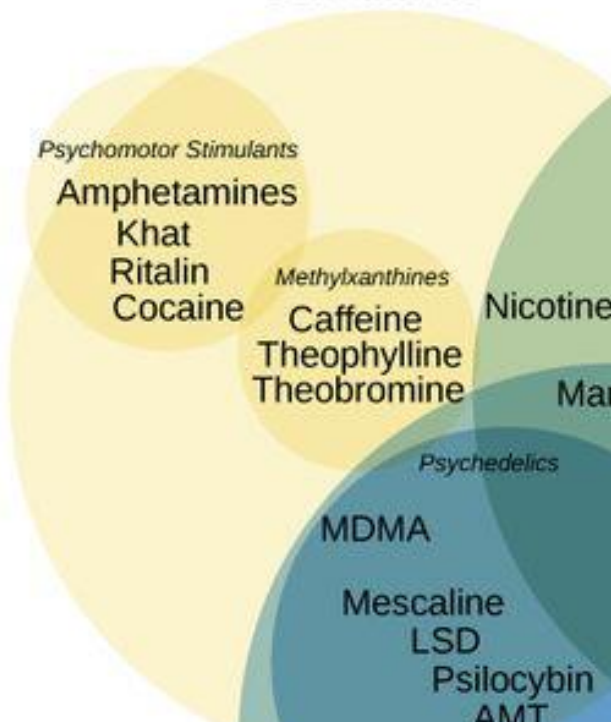
למרות שה-FDA לא הגדיר או אישר עדיין שום תרופה כטיפול בתסמיני גמילה מ-THC, בכוונתנו להציע מספר תרופות שמשמשות כטיפול במחלות והפרעות נפשיות וגופניות כאפילפסיה, שסעת (סכיזופרניה), הפרעת קשב וריכוז, דיכאון מג'ורי, הפרעה ביפולרית ועוד. ברור שטיפול נפשי וגופני בשיטות מגוונות, בהדרכת מומחים/ות בתחום, בשילוב עם נאורו-ביופידבק, יועילו מאד בשלבי הגמילה השונים – אבל גם טיפולים תרופתיים ותזונה מיטבית (בדגש על מינרלים, ויטמינים [בעיקר B6 טאורין ואומגה-3] יועילו. ברור שחסרים תזונתיים מחמירים את תסמיני הגמילה מ-THC ואובדן התיאבון מחמיר את הבעיה. קנבידיאול (CBD), המרכיב הלא פסיכואקטיבי מצמח הקנביס, יועיל לגמילה מ-THC וימתן את תסמיני הגמילה. חומרים טבעיים מצמחי מרפא, בעלי פעולה כללית מרגיעה על מערכת העצבים ופעולה היפנוטית ומרדימה (כוולריאן וכשותנית) (הומולוס לופולוס) - יועילו מאד לעבור את תקופת ההתנזרות משימוש בקנביס שמאופיינת בעוררות-יתר, אובדן התיאבון, עצבנות והפרעות שינה. חומרים טבעיים משני ומרחיבי תודעה כאיואסקה (DMT ביחד עם מעכב האנזים MAO), איבוגאין מצמח האיבוגה, פסילוסין מפטריות פסילוסייב, מסקלין מקקטוסים (פאיוטה או סן-פדרו) ומוסקרין מפטריית אמניטה מוסקארה – יועילו בהקלת תסמיני הגמילה ויעזרו למטופלים/ות לרכוש תובנות חדשות, ראייה פנימית וחיצונית מעמיקה, חיזוק האופטימיות ובניית קשרים חברתיים יציבים ומעודדים.

בעזרת מרחיבי תודעה טבעיים נקטעים מעגלים הרסניים שחוזרים על עצמם במוח ונפתחת אפשרות להבחנה ברורה במצבו של המטופל/ת. חשוב לחזק את הערך העצמי ולא לשפוט את המכור ל-THC. טיפול קבוצתי בסוג של "כפר איזון" בטבע יתאים לתקופה הראשונה של ההתנזרות מקנביס אחרי שימוש רצוף וממושך.

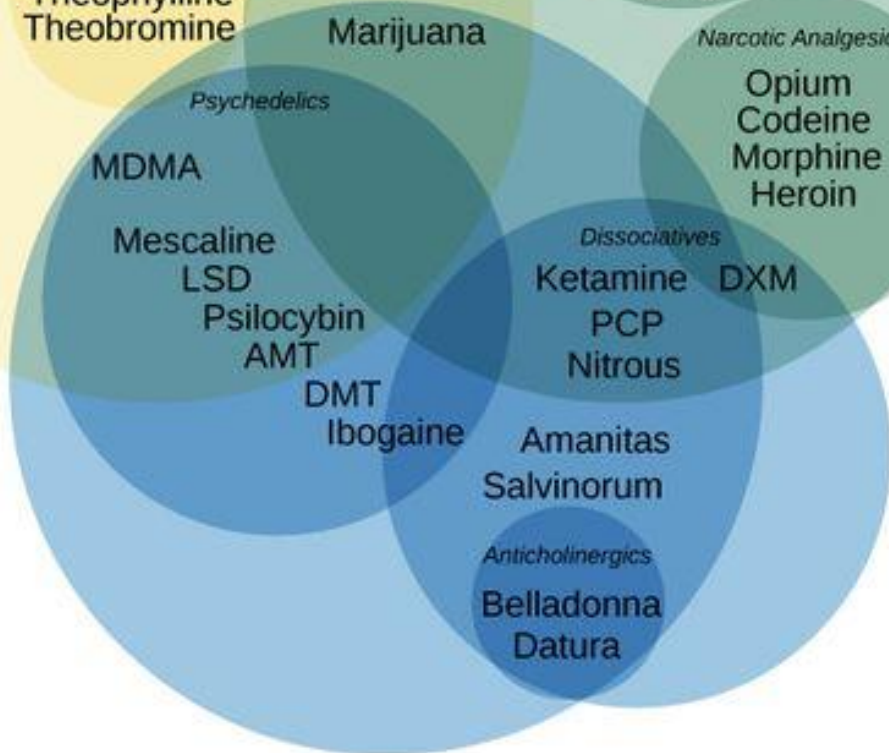
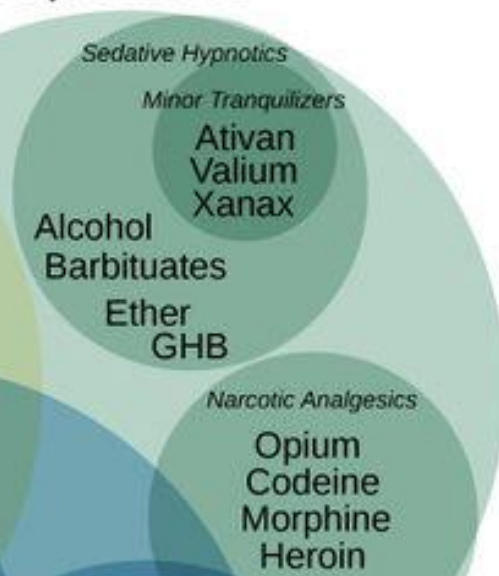
Antipsychotics



Stimulants



Depressants



Hallucinogens

ניתן להבין מהתרשים הזה שניתן לטפל בתסמיני גמילה מקנביס מכמה כיוונים:

דפרסנטים (מרגיעים) כמו הסדטיבים ההיפנוטיים - וליום, קסנקס וברביטורטים.

אנטיכולינרגים מצמחי דטורה ובלדונה (אטרופין, סקופולאמין והיוסציאמין).

הלוצינוגנים כמו סלבינורין A, מוסקרין, איבוגאין, פסילוסין, מסקלין ו-DMT.

סטימולנטים כמו קטינון (מעלי צמח הגת), אמפטמין, ריטלין וקסנטינים - קפאין, תיאופילין ותיאוברומין מצמחי הקפה והקקאו.

Rainbow Gatherings & Retreats

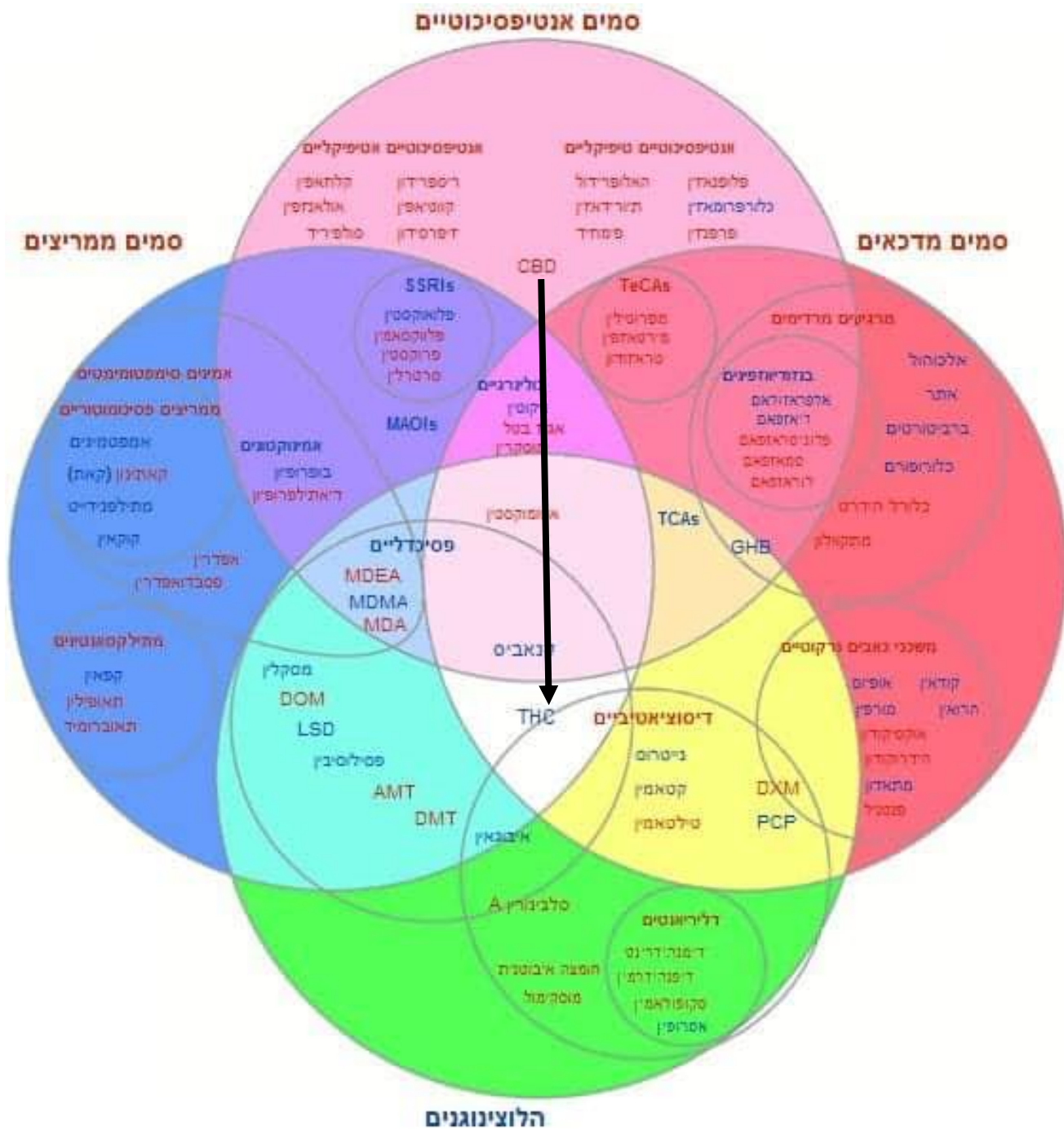
בהתכנסויות משפחת הריינבו בארץ ובעולם אשר נערכות בטבע ובעיקר בהרים ועמקים מבודדים, נמנעים משתיית אלכוהול ואכילת בשר ומתמקדים במוזיקה אקוסטית, תיאטרון, יוגה, מדיטציה, טאי-צ'י, נשימות ו"שירה מקודשת".

המוטו הוא "THE MORE YOU GIVE – THE MORE YOU GET" והקהילה כולה דואגת בעצמה לכל צרכיה. הארוחות המשותפות מוגשות ברחבה סביב האש המרכזית ובסופה נגנים עוברים סביב המעגל בטקס "MAGIC HAT" ואוספים תרומות לרכישת מצרכים לארוחה הבאה.

בחלק מההתכנסויות החברתיות השווינויות והנאורות הללו, מתמקדים בשיטות גופניות ונפשיות מגוונות ל**ניקוי רעלים** – כולל גמילה מקנביס.

מודל שיתופי, סוציאליסטי כזה עדיף לגמילה מקנביס ב- "כפר איזון" מבודד ויקר שמיועד רק לבעלי האמצעים.





מהתרשים הזה ברור ש-CBD האנטי-פסיכויטי שונה מאד מ-THC הממכר ושניהם נמצאים בצמח הקנביס ("הרעל" ו"התרופה" באותו הצמח). טיפול במינון גבוה של CBD יועיל להקלת תסמיני הגמילה מקנביס מכיוון שהוא מעלה את רמות האנדוקנבינואידים בגלל עיכוב האנזימים שמפרקים אותם.

רשימת התרופות שיבדקו להקלת תסמיני הגמילה:

תרופות סינטטיות:

גבפקטין, נלטרקסון, נלוקסון, בופרופיון, נבילון, בוספירון, קוויטיאפין, זולפיפם, מירטזפין, לופקסין, טיאגבין, פלואוקסטין, נלפקסין, ויגבטרין, חומצה ניפקוטית, פנילאתילדנהידרזון, וולפקסין, טופירמט, נפרוקסן ו-JZP150.

תרופות טבעיות:

אצטיל ציסטאין (NAC), חומצה רוזמרנית, פלבנואידים כלוטאין (שמדכא תגובה דלקתית בגוף ובמוח) ואפיגנין (שנקשר ומפעיל קולטני גאבא במוח), קטינון, אטרופין, מוסקרין, פסילוסין, מסקלין, DMT ביחד עם מעכב MAO, אל-דופה ממקונה פרוריאנס, וולפוטריט מצמח הוולריאן, ניקוטין, סלבינורין A, קפאין, תיאופילין, תיאברומין, קסנטוהומול, 8-פרנילנרינגנין, הומולין ולופולון מכשותנית, ו-אוקסיטוצין.

נעדיף לטפל בעזרת חומרי טבע שהגוף מסוגל לפרק ולסלק אותן בצורה מהירה בשתן, בזיעה ובצואה, על מולקולות סינטטיות שנותרות בגוף לתקופה ארוכה ואין דרך טבעית לפרק אותן ביעילות.

התקציר המדעי שהצגנו כאן בדק את מערכת הגלוטמט והגאבא (המערכת הגלוטמטרית), מערכת האצטילכולין, המערכת הדופאמינרגית, המערכת האדרנרגית, המערכת הסרוטונרגית, המערכת האופיאידית, מערכת הגליצין, מערכת האדנוזין והמערכת האנדוקנבינואידית. [תשע מערכות סה"כ].

ברור שהירידה החדה ברמות השליח העצבי המרגיע - גאבא בעקבות גמילה מ-THC גורמת לעלייה ניכרת ומסוכנת ברמות השליח העצבי המעורר - גלוטמט. לפיכך, נתמקד בהגברת פעילות הגאבא בעזרת עיכוב האנזים שמפרק אותו ו/או עיכוב החלבון הנשא שלו שמכניס אותו לתוך הנוירונים. הגברת פעילות הגאבא במרווח הסינפטי תוריד את שחרור הגלוטמט.

הדיכאון שמתפתח בתקופת הגמילה מ-THC גורם לירידה בשחרור דופאמין, אדרנלין, נוראדרנלין, אצטילכולין, אופיאידים פנימיים, אנדוקנבינואידים, גליצין ואדנוזין בחלקי המוח השונים ולכן נתמקד בהחזרת ההומיאוסטזיס של המערכות השונות ונטפל בתעלות היונים.

מכיוון שהמערכת האנדוקנבינואידית היא חלק מהמערכת האופיאידית, תרופות אשר משמשות להקלת תסמיני הגמילה מאופיאידים (טבעיים או סינטטיים) – יועילו להקלת תסמיני הגמילה מ-THC.

ההורמון אוקסיטוצין מצליח למתן תסמיני גמילה מאופיואידים, אמפטמינים, קוקאין ואלכוהול ולכן תיבדק צריכתו במשאף להקלת תסמיני הגמילה מקנביס.

נקים חברת הזנק "CANNA-DETOX", נגייס משאבים מהציבור, נאסוף רופאים/ות, פסיכיאטרים/ות, רוקחים/ות ומדענים/ות ונגיש הצעות מחקר מפורטות למשרד הבריאות.

לאחרונה, היחידה לקנביס רפואי (יק"ר) יצאה בקול קורא להגשת הצעות מחקר על פיתוח תרופות מחומרים משני תודעה טבעיים. אותה יחידה מטפלת בהצלחה בפרויקט הקנביס הרפואי הנרחב בישראל שנמשך יותר מעשור וכולל כ-140,000 מטופלים/ות. למרות שרוב המטופלים/ות מרוצים/ות מהטיפול הרצוף בקנביס רפואי – חלקם/ן מעוניינים/ות להפסיק לחלוטין את השימוש הרצוף בחומר או להפסיק את הצריכה לתקופה קצרה כדי לצמצם את התפתחות הסבילות ל-THC.

מחובתו של היק"ר לטפל גם בבעיה הזאת ולא רק בקביעת רשימת ההתוויות, קביעת מינוני הפיטוקנבינואידים לכל מחלה או צורת הצריכה – באכילה (פיטוקנבינואידים מומסים בשמן זית) או בתפרחות מיובשות לעישון או לאידוי.

"נפש בריאה בגוף בריא" הוא הבסיס לגמילה מוצלחת מ-THC. לכן נתמקד בתזונה מיטבית למניעת התפתחות חסרים בוויטמינים, מינרלים, נוגדי חמצון, סיבים תזונתיים, חומצות אמינו, חומצות שומן הכרחיות ואנזימים.

תזונה מיטבית תחזק את החיידקים הטובים ותחסל את החיידקים הרעים במעי הגס של הנגמל (מיקרוביום) וכתוצאה מכך המוח יתפקד בצורה אופטימלית.

אין סמים "קלים" וגם אין גמילה "קלה". תסמיני הגמילה מ-THC יכולים להיות קשים מבחינה גופנית ונפשית ולכן חשוב לחזק את הערכה העצמית של הנגמל.

בעזרת פעילות חברתית מעניינת ומתגמלת, יתחזקו הקשרים הבין-אישיים ותפתח הדרך לחיים חדשים ללא תלות ב-THC.

הרחבות בנושאים קשורים נוספים, ניתן למצוא באתר:

WWW.CANNACOPEIA.COM

בהצלחה לכולנו - דר' י.ו.

