

Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie chorób degeneracyjnych

The role of the endocannabinoid system in the pathogenesis of degenerative diseases

Anna Aleksandra Kaszyńska

Uniwersytet Humanistycznospołeczny SWPS w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2022; 17, 3–4: 140–144

Adres do korespondencji:

mgr Anna Aleksandra Kaszyńska
Uniwersytet Humanistycznospołeczny SWPS
ul. Chodakowska 19/31, 03-815 Warszawa
e-mail: akaszynska@swps.edu.pl

Streszczenie

Celem artykułu jest próba ukazania możliwego znaczenia układu endokannabinoidowego w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona oraz stwardnienie zanikowe boczne. W skład układu endokannabinoidowego wchodzi receptory kannabinoidowe CB1 (*cannabinoid 1*) i CB2 (*cannabinoid 2*), a także endogenne kannabinoidy oraz enzymy regulujące syntezę i biodegradację endokannabinoidów. Endokannabinoidy są pochodnymi kwasu arachidonowego skoniugowanymi z etanolaminą lub glicerolem. Najważniejsze z nich to: arachidonyletanolamid (*arachidonoyl ethanolamide* – AEA), znany też pod nazwą anandamid, oraz 2-arachidonylglicerol (*2-arachidonoylglycerol* – 2-AG). Najważniejsze kannabinoidy to tetrahydrokannabinol (*delta-9-tetrahydrocannabinol* – Δ9-THC, THC) i kannabidiol (*cannabidiol* – CBD). Układ endokannabinoidowy pełni ważną funkcję w mechanizmach uczenia się i pamięci, emocji, zachowania, percepcji bólu oraz neuroprotekcji. Istotną rolę w procesach pamięci odgrywa czynność receptora CB1. Agoniści receptora CB1 zaburzają procesy pamięciowe, natomiast antagoniści tego receptora odwracają te deficyty lub działają jako wzmacniacze pamięci. W chorobach neurodegeneracyjnych aktywacji ulega mikroglej. Po aktywacji mikroglej znacznie zwiększa syntezę endokannabinoidów i ekspresję receptorów CB2. Ich ekspresja ma działanie ochronne poprzez zwiększenie wytwarzania czynników neuroprotekcyjnych i zmniejszenie produkcji czynników prozapalnych. Endokannabinoidy zmniejszają aktywność osi stresowej podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz regulują reakcję stresową poprzez wpływ na szlaki noradrenergiczne. Układ endokannabinoidowy może modulować zjawiska związane z neurodegeneracją. Dzieje się tak poprzez efekty zależne od receptorów kannabinoidowych – następuje aktywacja receptorów CB1, powodująca normalizację przekąźnictwa glutaminergicznego oraz zwiększenie autofagii, oraz receptorów CB2, powodująca osłabienie cech zapalenia, a także redukcja stresu oksydacyjnego, niezależna od receptorów kannabinoidowych.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, układ endokannabinoidowy, choroby neurodegeneracyjne, medyczna marihuana.

Abstract

The aim of this article is to present the possible role of the endocannabinoid system in the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis. The endocannabinoid system includes the cannabinoid receptors CB1 and CB2, as well as endogenous cannabinoids and enzymes regulating the synthesis and biodegradation of endocannabinoids. Endocannabinoids are arachidonic acid derivatives conjugated with ethanolamine or glycerol. The most important of them are arachidonyl ethanolamide, also known by the name anandamide, and 2-arachidonylglycerol. The most important cannabinoids are tetrahydrocannabinol and cannabidiol. The endocannabinoid system plays an important role in the mechanisms of learning and memory, emotion, behavior, pain perception, and neuroprotection. The activity of the CB1 receptor plays an important role in memory processes. CB1 receptor agonists disrupt memory processes, while CB1 receptor antagonists reverse these deficits or act as memory enhancers. In neurodegenerative diseases, microglia is activated. When activated, microglia significantly increases endocannabinoid synthesis and expression of CB2 receptors. Their expression has a protective effect by increasing the production of neuroprotective factors and reducing the production of pro-inflammatory factors. Endocannabinoids reduce the activity of the stress axis – hypothalamus-pituitary-adrenal – and regulate the stress response by influencing the noradrenergic pathways. The endocannabinoid system modulates the phenomena associated with neurodegeneration. This is due to the effects dependent on CB1 receptors' activation, causing normalization of glutamatergic transmission and increasing autophagy, and activation of CB2 receptors, resulting in weakening of inflammatory features, and reduction of oxidative stress – independent of cannabinoid receptors.

Key words: Alzheimer's disease, endocannabinoid system, neurodegenerative diseases, medical marijuana.

Układ endokannabinoidowy

Układ endokannabinoidowy (*endocannabinoid system* – ECS) ma znaczenie m.in. w odpowiedzi organizmu na sygnały stresowe, immunologicznej reakcji obronnej, regulacji napięcia mięśni oraz rozszerzaniu naczyń krwionośnych. W skład układu endokannabinoidowego wchodzi receptory kannabinoidowe CB1 (*cannabinoid 1*) i CB2 (*cannabinoid 2*), a także endogenne kannabinoidy oraz enzymy regulujące syntezę i biodegradację endokannabinoidów. Receptory CB1 występują przede wszystkim w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Ich silna ekspresja zachodzi w korze mózgowej, hipokampie, jądrach podstwy oraz mózdzku, a w mniejszym stopniu w jądrze migdałowatym, podwzgórzu, jądrze półleżącym oraz rdzeniu kręgowym. Poza OUN występują w wątrobie, płucach, mięśniach gładkich, komórkach trzustki, śródbłonku naczyń krwionośnych, śródbłonku narządów płciowych oraz komórkach układu odpornościowego. Receptory CB2 występują w komórkach układu odpornościowego, takich jak makrofagi, neutrofile, monocyty, limfocyty B i T oraz komórki mikrogleju, a ponadto we włóknach nerwowych skóry i keratynocytach, komórkach kości, takich jak osteoblasty, osteocyty, osteoklasty, w komórkach wątroby i komórkach wydzielania somatostatyny w trzustce. Obecność receptorów CB2 wykazano również w OUN – w astrocytach oraz komórkach mikrogleju.

Endokannabinoidy są pochodnymi kwasu arachidonowego skoniugowanymi z etanolaminą lub glicerolem. Najważniejsze z nich to: arachidonyloetanolamid (*arachidonoyl ethanolamide* – AEA), znany też pod nazwą anandamid, częściowy agonista receptorów CB, oraz 2-arachidonylglicerol (*2-arachidonoylglycerol* – 2-AG), który wykazuje mniejsze powinowactwo do receptora CB1, ale jest jego całkowitym agonistą.

Najważniejsze kannabinoidy to tetrahydrokannabinol (*delta-9-tetrahydrocannabinol* – Δ9-THC, THC) i kannabidiol (*cannabidiol* – CBD). THC jest częściowym agonistą CB1 i CB2. Wykazuje działanie psychoaktywne, przeciwbólowe, zwiotczające mięśnie i przeciwskurczowe, jak również przeciwzapalne i neuroprotektoryjne. CBD ma modulacyjny wpływ na efekty uboczne związane z THC, takie jak lęk czy tachykardia, a także działanie przeciwbólowe (Costa i wsp. 2007), neuroprotektoryjne (przeciwutleniacz), przeciwdrgawkowe i przeciwwymiotne. W 2005 r. wykazano, że CBD cechuje aktywność agonistyczna w stosunku do

receptora serotoninowego 5-HT_{1A}, co może leżeć u podstaw jego działania przeciwlękowego. W badaniach eksperymentalnych wykazano także, że CBD zmniejsza ryzyko udaru mózgu i poprawia funkcje poznawcze, oraz stwierdzono możliwy efekt przeciwdepresyjny w teście wymuszonego pływania. Ponadto stwierdzono znaczącą redukcję częstotliwości napadów epileptycznych w wyniku stosowania CBD (Medeiros i wsp. 2020).

W OUN najliczniej występującym endokannabinoidem jest 2-AG. Jego koncentracja w mózgu jest ok. 200 razy większa niż anandamidu. Wykazuje działanie niezwykle podobne do działania związku palmitoiloetanolamidu (*palmitoylethanolamide* – PEA), który ma właściwości przeciwepileptyczne i hamujące motorykę jelit. Endokannabinoidy hamują uwalnianie innych neuroprzekaźników, takich jak acetylocholina, dopamina, kwas γ-aminomasłowy (*γ-aminobutyric acid* – GABA), histamina, serotonina, glutamian, noradrenalina, prostaglandyny i peptydy opioidowe.

Obecność receptorów CB1 i CB2 w narządach związanych z przyjmowaniem substancji odżywczych i odpowiadających za bilans energetyczny, takich jak wątroba, przewód pokarmowy, trzustka, śledziona, mięśnie szkieletowe i komórki tłuszczowe, wyjaśnia wpływ leczniczy kannabinoidów na regulację energii i spożycia pokarmów. Jedno ze znanych zastosowań Δ9-THC i innych związków, które działają w ten sam sposób na poziomie receptora, to zwiększenie uczucia głodu i spożycia pokarmów w przypadku anoreksji, zakażenia wirusem HIV lub nowotworu. W takich przypadkach Δ9-THC może aktywować obwodowe receptory CB1 i CB2, co powoduje szybkie zużycie cukru we krwi, który jest przechowywany w postaci tłuszczu w adipocytach, a tym samym wywołuje wzrost apetytu (Battista i wsp. 2012; Cristino i wsp. 2020).

Rola układu endokannabinoidowego w mechanizmach pamięci, uczenia się, neuroprotekcji

Układ endokannabinoidowy odgrywa ważną rolę w mechanizmach uczenia się i pamięci (Borgan i wsp. 2019; Sarne 2019; Marsicano i wsp. 2009), emocji (Atsak i wsp. 2012; Ganon-Elazar i Akirav 2009), zachowania, percepcji bólu oraz neuroprotekcji. Dystrybucja receptorów CB1 w mózgu wiąże się z farmakologicznymi działaniami kannabinoidów. Wysoka ich gęstość w zwojach podstwy mózgu ma wpływ na aktywność lokomotoryczną. Obecność receptorów

w hipokampie i korze wiąże się z wpływem na uczenie się i zapamiętywanie, a także z właściwościami psychotropowymi i przeciwpileptycznymi (Woodward i wsp. 2014; Weil i wsp. 1968; Thiyagarajah i wsp. 2019; Sharman i wsp. 2019; Hughes i Herron 2019). Endokannabinoidy wiążą się z receptorami CB1 w różnych regionach mózgu, modulując funkcje poznawcze, emocjonalne i wpływając na reakcję stresową.

Istotną rolę w procesach pamięci odgrywa czynność receptora CB1. Agoniści receptora CB1 zaburzają procesy pamięciowe, natomiast antagoniści tego receptora odwracają te deficyty lub działają jako wzmacniacze pamięci (Takahashi i wsp. 2005). Stwierdzono również poprawę pamięci po zastosowaniu preparatu AM251, antagonisty receptora CB1 (Riedel i Davies 2005).

Aktywacja receptorów CB2 reguluje pobudliwość neuronów piramidowych w korze przedczołowej (den Boon i wsp. 2012). Z kolei przewlekła stymulacja receptorów CB2 w hipokampie zwiększa pobudzającą transmisję synaptyczną (Kim i Li 2015) oraz prowadzi do wzrostu ekspresji receptora GABA-A (García-Gutiérrez i wsp. 2012).

Mikroglej odgrywa istotną rolę w rozwoju OUN, reakcjach immunologicznych i prawidłowym funkcjonowaniu neuronów (Duffy i wsp. 2021). W mikrogleju następuje synteza endogennych kannabinoidów – 2-arachidonoliglicerolu i anandamidu, natomiast ekspresja receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2 jest na niskim poziomie. W chorobach neurodegeneracyjnych mikroglej ulega aktywacji i w konsekwencji znacznie zwiększa syntezę endokannabinoidów i ekspresję receptorów CB2. Ich ekspresja ma działanie ochronne poprzez zwiększenie wytwarzania czynników neuroprotekcyjnych i zmniejszenie produkcji czynników prozapalnych.

Stres psychologiczny powoduje wydzielanie kortykoliberyny (*corticotropin releasing hormone* – CRH), która stymuluje uwalnianie kortykosteroidów poprzez oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (*hypothalamic pituitary axis* – HPA) i zwiększenie produkcji noradrenaliny. Wzrost poziomu glikokortykoidów prowadzi do równoczesnego zwiększenia stężenia endokannabinoidów w podwzgórze. Endokannabinoidy poprzez hamowanie uwalniania glutaminianu w jądrze przykomorowym zmniejszają aktywność osi HPA. Układ endokannabinoidowy reguluje również reakcję stresową poprzez wpływ na szlaki noradrenergiczne (Campolongo i wsp. 2009; Ganon-Elazar i Akirav 2009).

Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie choroby Alzheimera i innych chorób neurodegeneracyjnych

Choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona oraz stwardnienie zanikowe boczne, charakteryzują się postępującą utratą określonych subpopulacji neuronów oraz zaburzeniami w zakresie wielu neuroprzekaźników mózgowych. W chorobach tych występują również patologiczna akumulacja białek (np. białka tau), upośledzenie układu lizosomalnego, ekscytotoksyczność, stres oksydacyjny i cechy stanu zapalnego układu nerwowego. Układ endokannabinoidowy może modulować zjawiska związane z neurodegeneracją. Dzieje się tak poprzez efekty zależne od receptorów kannabinoidowych – następuje aktywacja receptorów CB1, powodująca normalizację przewodnictwa glutaminergicznego i zwiększenie autofagii, oraz aktywacja receptorów CB2, powodująca osłabienie cech zapalenia, a także redukcja stresu oksydacyjnego, niezależna od receptorów kannabinoidowych.

W patogenezie choroby Alzheimera odgrywa rolę wiele czynników, w tym zwyrodnienie synaptyczne, defekty mitochondrialne i zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu. Zmiany neuropatologiczne w chorobie Alzheimera wywołują reakcję zapalną, w której komórki glejowe (astrocyty i mikroglej) stają się źródłem zwiększonej produkcji cytokin. Reakcja zapalna ma wpływ na agregację białek, zmienione neuroprzewodnictwo oraz na produkcję innych neuromodulatorów, a zatem wpływa również na progresję choroby Alzheimera (McKhann i wsp. 2011).

W przebiegu choroby Alzheimera układ endokannabinoidowy ulega istotnym zmianom w zakresie stężenia AEA i 2-AG, enzymów regulujących ich syntezę i rozkład oraz receptorów kannabinoidowych. Stwierdzono znaczne zmniejszenie ilości receptorów CB1 w skrawkach tkanek pochodzących od osób z chorobą Alzheimera. Spadek aktywności tych receptorów w miarę postępu choroby sugeruje, że receptory CB1 mogą odgrywać rolę w progresji choroby Alzheimera, modyfikując przetwarzanie amyloidu, co może skutkować ochroną neuronów przed degeneracją i zmniejszeniem stanu zapalnego. Zmiany w chorobie Alzheimera dotyczą również ekspresji receptorów CB2. Wykazano, że receptory CB2 są obecne w komórkach mikrogleju otaczających obszary płytek starczych zawiera-

jących amyloid (Ramírez 2005). Odnotowano też znaczny spadek poziomu AEA, ale nie 2-AG, w korze mózgu. Spadek ten był związany z gorszymi wynikami w testach neuropsychologicznych oceniających szybkość psychomotoryczną i zdolności językowe, ale nie z gęstością płytek amyloidowych czy hiperfosforylacją białka tau.

Z badań przeprowadzonych przez He i wsp. (2020) oraz Hill i wsp. (2019) wynika, że w chorobie Alzheimera występuje nadmierne magazynowanie białek, co potęguje procesy zapalne (Sharman i wsp. 2019). Koneksyny są białkami budującymi elementy połączenia szczelinowego zwane koneksonami. Istotnym elementem aktywności kannabinoidów jest normalizacja aktywności koneksyny 43 (He i wsp. 2020; Rutkowski i wsp. 2008). Koneksyna 43 jest białkiem występującym w astrocytach, które mogą odgrywać rolę w procesach pamięciowych (Millington i wsp. 2014). Nieprawidłowości dotyczące tych białek powodują zaburzenia procesów poznawczych, m.in. w zakresie krótkotrwałej pamięci przestrzennej (*short-term spatial memory*) związanej z funkcją hipokampu. Rola koneksyn w astrocytach w zakresie czynności poznawczych może być jednak dwojaka. W stężeniu fizjologicznym sprzyjają one procesom pamięciowym, natomiast patologicznie zwiększona ekspresja koneksyn z nadmierną aktywacją astrocytów może powodować uszkodzenie neuronów i pogorszenie funkcji poznawczych. W badaniu He i wsp. (2020) również wykazano istotne znaczenie koneksyn dla prawidłowego uczenia się i pamięci, zależnych od procesu długotrwałej potencjalizacji synaptycznej. Kim i wsp. (2015) wskazali też na możliwy związek między stężeniem koneksyny 43 a zaburzeniami ciągłości w obrębie komórek glijowych, co może mieć znaczenie w procesach neurodegeneracji. U osób z chorobą Alzheimera stwierdza się wzrost ekspresji koneksyny 43 w obszarze korowym zawierającym płytki amyloidowe.

W badaniu Galán-Ganga i wsp. (2021) w modelu mysim choroby Alzheimera zaobserwowano zależny od białka tau wzrost ekspresji receptora CB2 w neuronach hipokampu. Występował on już we wczesnym stadium choroby, a ablacja tego receptora powodowała ochronę przed neurodegeneracją. Neurony z nagromadzonym białkiem tau indukują zatem ekspresję receptora CB2 i tym samym zwiększają proces neurodegeneracji. Zjawisko to potwierdzono w badaniach pośmiertnych pacjentów z chorobą Alzheimera.

Zarówno w chorobie Alzheimera, jak i innych chorobach neurodegeneracyjnych występowanie procesów zapalnych może przyspieszać rozwój

choroby (Millington i wsp. 2014, Dehkordi i wsp. 2021; Chrousos i Gold 1992; Turner i wsp. 2020). Procesy te mogą być modulowane poprzez układu endokannabinoidowy. Receptory CB2 odgrywają ważną rolę w funkcjonowaniu komórek mikrogleju poprzez moderowanie ich odpowiedzi „zapalnej” w OUN. Aktywacja CB2 ma znaczenie w chorobie Alzheimera, w przypadku której stwierdzono wpływ endokannabinoidu na toksyczność białka β -amyloidu, ale również w innych chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Huntingtona. Zwiększona ekspresja receptorów CB2 towarzyszy tworzeniu blaszek β -amyloidowych. Może to być potencjalnie wykorzystane w diagnostyce do zastosowania znaczników CB2 w pozytonowej tomografii emisyjnej, jako metoda wykrywania początku neurozapalenia (Sharman i wsp. 2019; van den Elsen i wsp. 2015; van den Elsen i wsp. 2017).

Przeciwwzpalne i przeciwutleniające działanie THC i kannabidiolu może zmniejszać objawy i spowalniać postęp choroby u osób z chorobą Huntingtona i stwardnieniem zanikowym bocznym (Baker i wsp. 2003). Zarówno AEA, jak i 2-AG mogą spowalniać postęp choroby Alzheimera poprzez blokowanie aktywacji mikrogleju oraz tworzenia blaszek β -amyloidowych (Baker i wsp. 2003).

W badaniu eksperymentalnym dotyczącym modelu 6-OHDA choroby Parkinsona wykazano, że THC i CBD mogą odgrywać rolę neuroprotekcijną poprzez zmniejszanie ubytku neuronów dopaminergicznych, sam CBD zwiększał natomiast stężenie dopaminy w prądkowiu. Nie wykazano zmian w zakresie ekspresji receptorów CB1 i CB2 (Patricio i wsp. 2020).

Podsumowanie

W artykule przedstawiono wybrane powiązania patogenezy chorób neurodegeneracyjnych z układem endokannabinoidowym. W pracy Kaszyńskiej (2022) podano z kolei możliwości terapeutycznego działania kannabinoidów w tych chorobach. Wskazuje to na możliwą rolę zarówno patogenetyczną, jak i terapeutyczną tych substancji w takich schorzeniach, jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona i stwardnienie zanikowe boczne. Uzyskane wstępne wyniki w tym zakresie wydają się obiecujące i niewątpliwie wymagają dalszych badań.

Oświadczenie

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Atsak P, Roozendaal B, Campolongo P. Role of the endocannabinoid system in regulating glucocorticoid effects on memory for emotional experiences. *Neuroscience* 2012; 204: 104-116.
2. Baker D, Pryce G, Giovannoni G i wsp. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003; 2: 291-298.
3. Battista N, Di Tommaso M, Bari M i wsp. The endocannabinoid system: an overview. *Front Behav Neurosci* 2012; 6: 9.
4. Borgan F, Beck K, Butler E i wsp. The effects of cannabinoid 1 receptor compounds on memory: a meta-analysis and systematic review across species. *Psychopharmacology* 2019; 236: 3257-3270.
5. Campolongo P, Roozendaal B, Trezza V i wsp. Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4888-4893.
6. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267: 1244-1252.
7. Costa B, Trovato AE, Comelli F i wsp. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2007; 556: 75-83.
8. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 9-29.
9. Dehkordi SK, Walker J, Sah E i wsp. Profiling senescent cells in human brains reveals neurons with CDKN2D/p19 and tau neuropathology. *Nat Aging* 2021; 1: 1107-1116.
10. den Boon FS, Chameau P, Schaafsma-Zhao Q i wsp. Excitability of prefrontal cortical pyramidal neurons is modulated by activation of intracellular type-2 cannabinoid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 3534-3539.
11. Duffy SS, Hayes JP, Fiore NT i wsp. The cannabinoid system and microglia in health and disease. *Neuropharmacology* 2021; 190: 108555.
12. Galán-Ganga M, Rodríguez-Cueto C, Merchán-Rubira J i wsp. Cannabinoid receptor CB2 ablation protects against TAU induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol Commun* 2021; 9: 90.
13. Ganon-Elazar E, Akirav I. Cannabinoid receptor activation in the basolateral amygdala blocks the effects of stress on the conditioning and extinction of inhibitory avoidance. *J Neurosci* 2009; 29: 11078-11088.
14. García-Gutiérrez MS, García-Bueno B, Zoppi S i wsp. Chronic blockade of cannabinoid CB2 receptors induces anxiolytic-like actions associated with alterations in GABA_A receptors: Chronic blockade of CB2 receptors is anxiolytic. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 951-964.
15. He JT, Li XY, Yang L, Zhao X. Astroglial connexins and cognition: memory formation or deterioration? *Biosci Rep* 2020; 40: BSR20193510.
16. Hill KP, Palastro MD, George TP. Therapeutic cannabis use in 2018: where do we stand? *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 88-89.
17. Hughes B, Herron CE. Cannabidiol reverses deficits in hippocampal LTP in a model of Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2019; 44: 703-713.
18. Kaszyńska A. Possibilities of therapeutic action of cannabinoids in neurodegenerative diseases. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2022; 38: 49-58.
19. Kim J, Li Y. Chronic activation of CB2 cannabinoid receptors in the hippocampus increases excitatory synaptic transmission. *J Physiol* 2015; 593: 871-886.
20. Marsicano G, Lafenêtre P. Roles of the endocannabinoid system in learning and memory. *Curr Top Behav Neurosci* 2009; 1: 201-230.
21. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H i wsp. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-269.
22. Medeiros D de C, Cota VR, Oliveira ACP i wsp. The endocannabinoid system activation as a neural network desynchronizing mediator for seizure suppression. *Front Behav Neurosci* 2020; 14: 603245.
23. Millington C, Sonego S, Karunaweera N i wsp. Chronic neuroinflammation in Alzheimer's disease: new perspectives on animal models and promising candidate drugs. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 1-10.
24. Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, Limón ID. Cannabidiol as a therapeutic target: evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in Parkinson's disease. *Front Pharmacol* 2020; 11: 595635.
25. Ramirez BG. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci* 2005; 25: 1904-1913.
26. Riedel G, Davies SN. Cannabinoid function in learning, memory and plasticity. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 445-477.
27. Rutkowski R, Koszyła-Hojna B, Kańczuga-Koda L i wsp. Structure and physiological function of connexin proteins. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; 62: 632-641.
28. Sarne Y. Beneficial and deleterious effects of cannabinoids in the brain: the case of ultra-low dose THC. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2019; 45: 551-562.
29. Sharman MJ, Verdile G, Kirubakaran S i wsp. Targeting inflammatory pathways in Alzheimer's disease: a focus on natural products and phytomedicines. *CNS Drugs* 2019; 33: 457-480.
30. Takahashi RN, Pamplona FA, Fernandes MS. The cannabinoid antagonist SR141716A facilitates memory acquisition and consolidation in the mouse elevated T-maze. *Neurosci Lett* 2005; 380: 270-275.
31. Thiyagarajah, MT, Herrmann, N, Ruthirakuhan, M i wsp. Novel pharmacologic strategies for treating behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Curr Behav Neurosci Rep* 2019; 6: 72-87.
32. Turner AI, Smyth N, Hall SJ i wsp. Psychological stress reactivity and future health and disease outcomes: a systematic review of prospective evidence. *Psychoneuroendocrinology* 2020; 114: 104599.
33. van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ i wsp. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology* 2015; 84: 2338-2346.
34. van den Elsen GA, Tobben L, Ahmed AI i wsp. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 184-191.
35. Weil AT, Zinberg NE, Nelsen JM. Clinical and psychological effects of marijuana in man. *Science* 1968; 162: 1234-1242.
36. Woodward MR, Harper DG, Stolyar A i wsp. Dronabinol for the treatment of agitation and aggressive behavior in acutely hospitalized severely demented patients with noncognitive behavioral symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 415-419.