

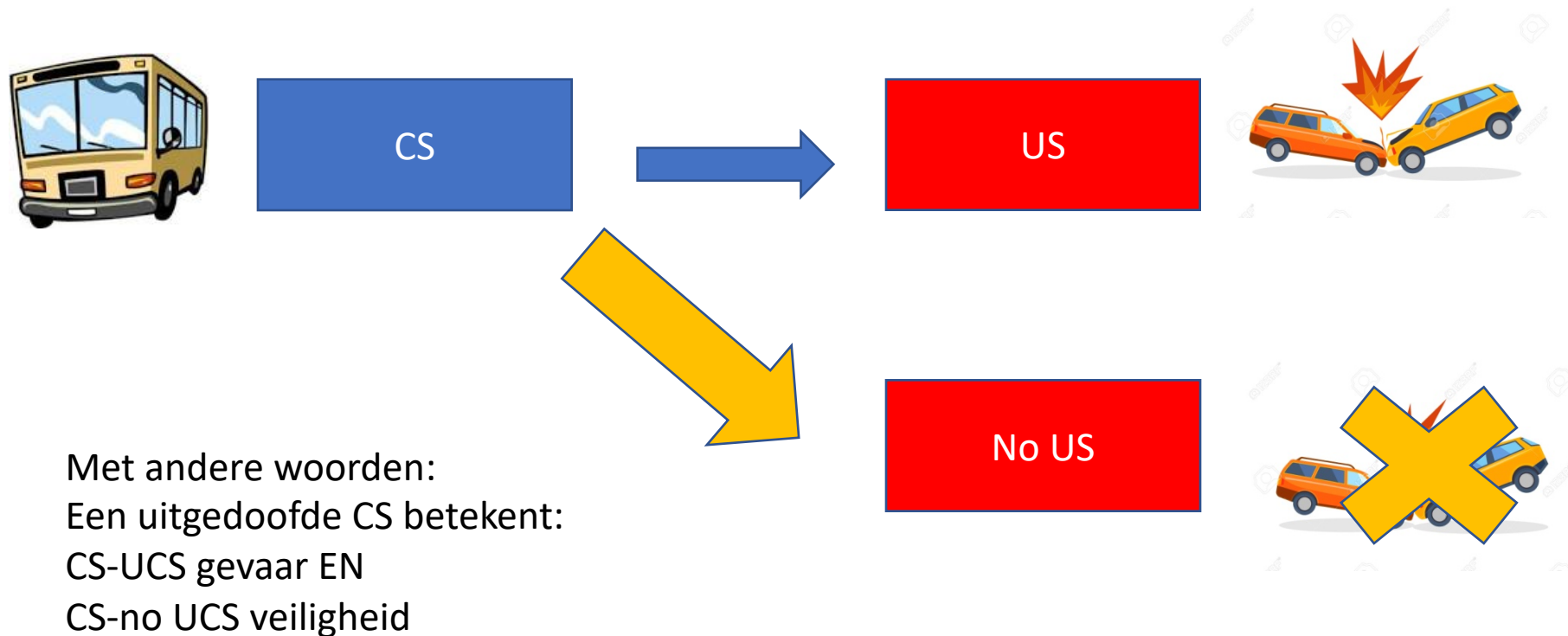
Workshop NSA bijeenkomst 13-09-2019

Danielle Cath, opleider psychiatrie GGz Drenthe
Vakgroep psychiatrie UMCG, RGOC Groningen

Belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld	• ZONMW/ Hersenstichting Subsidie nr. 40-41200-98-9269

Angst leren: koppeling van CS aan UCS

Angst afleren (exposure therapie): opnieuw koppelen, via inhibitorisch leren



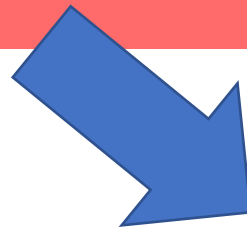
Geheugen consolidatie/ reconsolidatie



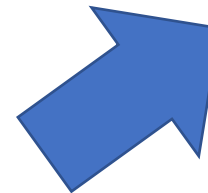
Angst acquisitie
Geheugen consolidatie kortetermijn:
Uren/ dagen
LABIELE STAAT



Angst acquisitie:
Geheugen consolidatie lange termijn
Weken/ mnd/ jaren
STABIELE STAAT



Angst,
vermijding

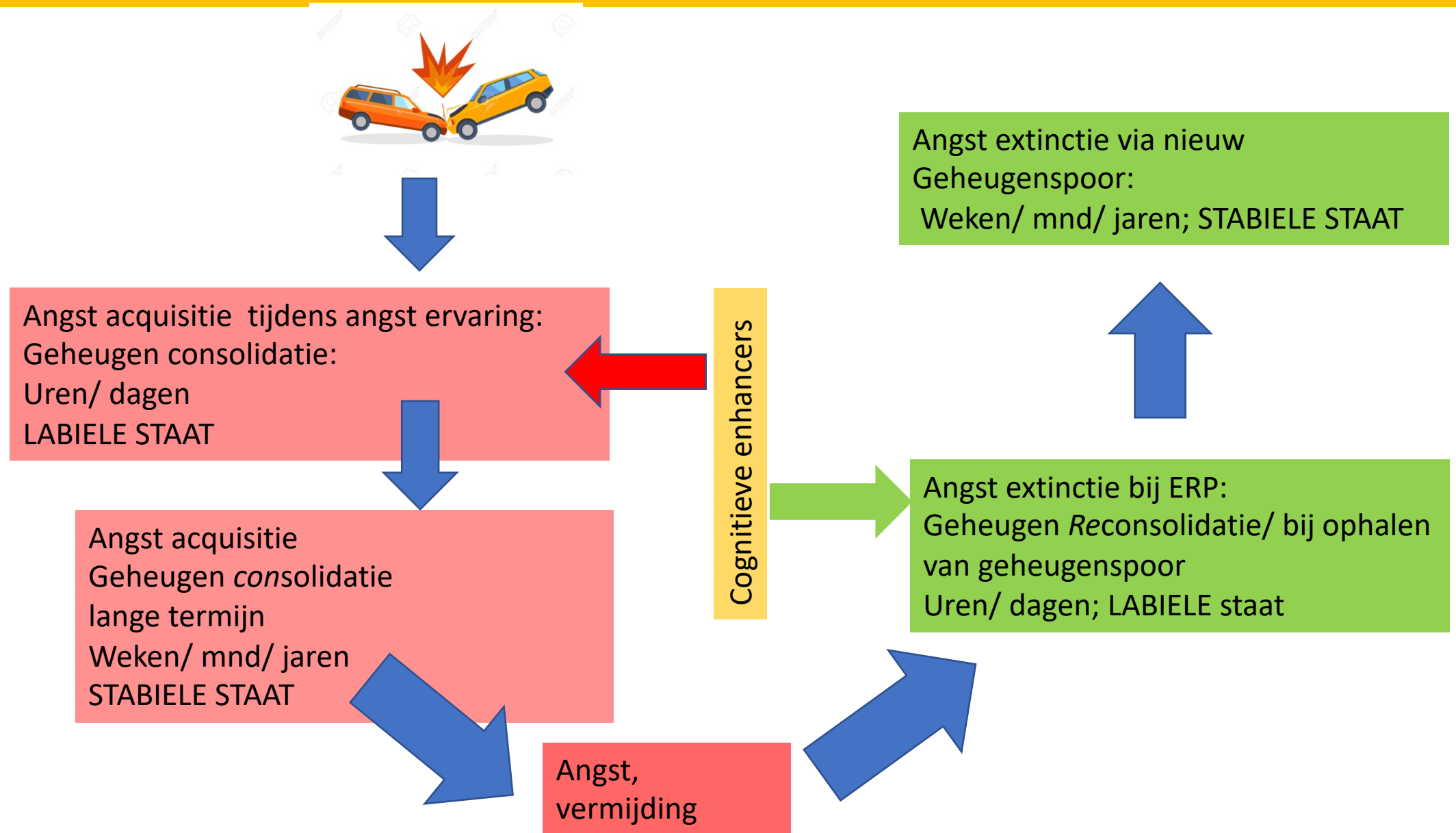


Angst extinctie via nieuw geheugenspoor:
STABIELE STAAT



Angst Extinctie bij blootstelling:
Geheugen Reconsolidatie/ bij ophalen
van geheugenspoor
LABIELE staat

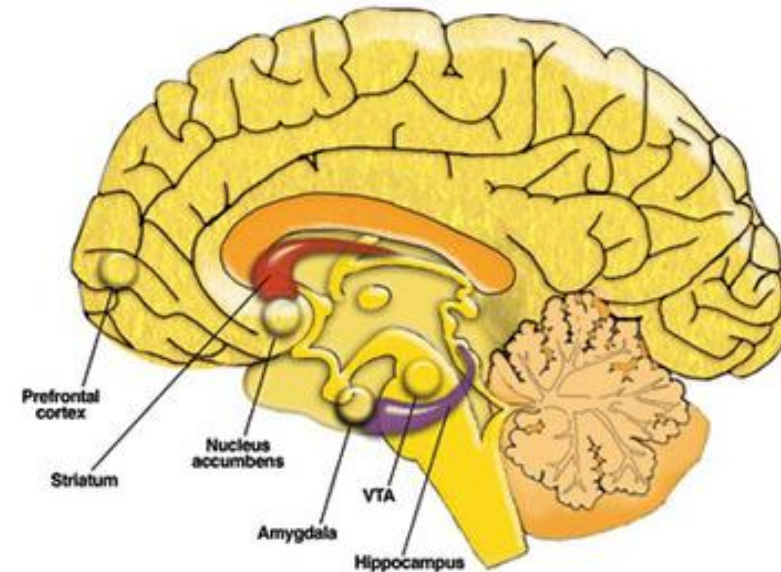
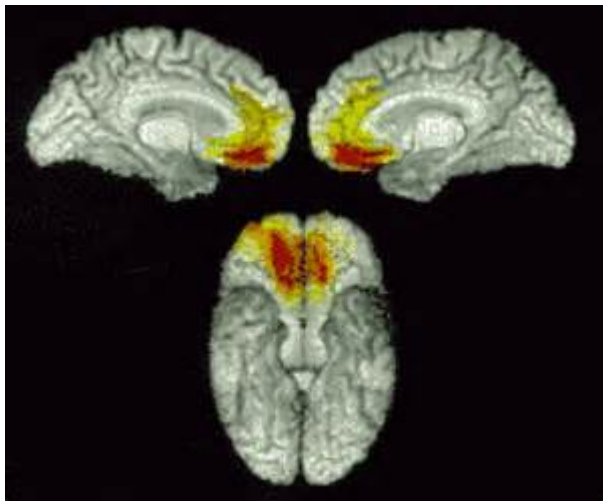
De golden hours van cognitieve enhancement



Cognitieve enhancers: versterken het adaptieve leren tijdens Exposure met Response Preventie; via geheugen(re)consolidatie

Geheugen (re)consolidatie: Verandering in angst herinnering wanneer dat opnieuw wordt opgehaald; in 2 fasen

- 1) kort: synaptische, amygdala-hippocampus (uren-dagen); labiel
- 2) Lang: systems consolidatie, hippocampus- VMPFC (weken- jaren); stabiel



Heel veel kandidaat cognitieve enhancers

zie Hofmann 2015

D-cycloserine
Partiele glutamaat
agonist

Cortisol

Oxytocine

Yohimbine
 α -2 receptor
antagonist

Propranolol

Catechol
amines

testosteron

Modafinil
Psychostimulant

Cannabidiol

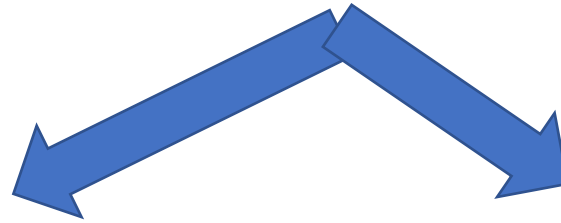
Ketamine?

Cannabidiol (CBD)

indirecte stimulatie CB1 receptor, FAAH antagonist, multimodale werking mn in salience netwerk



Cannabis: > 60 cannabinoid moleculen



**Δ^9 -Tetra
hydrocannabinol
(THC)**

Psychotisch/ high effect

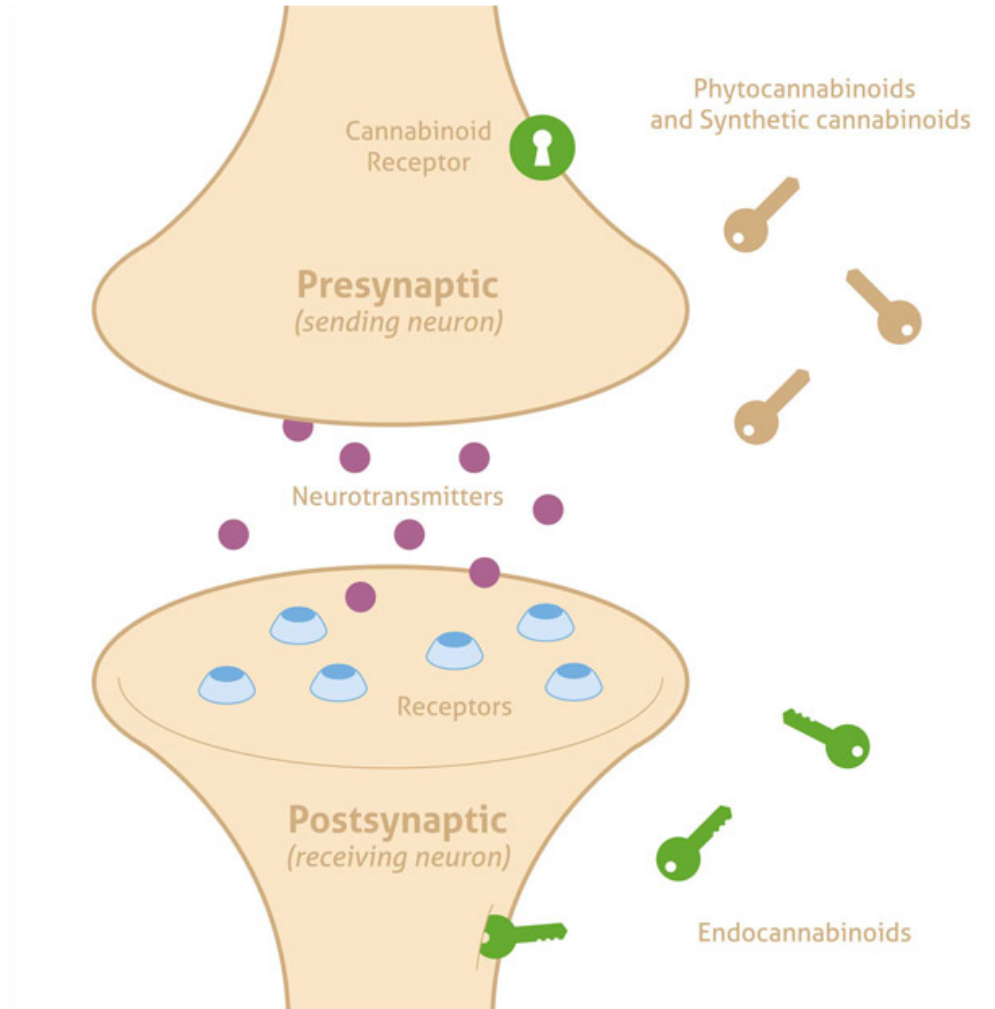
Cannabidiol (CBD)

Anti Psychotisch/ anxiolytisch
effect

Indirecte stimulatie CB1
receptor

Inhibeert psycho actieve
effecten van THC

Het Endocannabinoid Systeem (ECS)

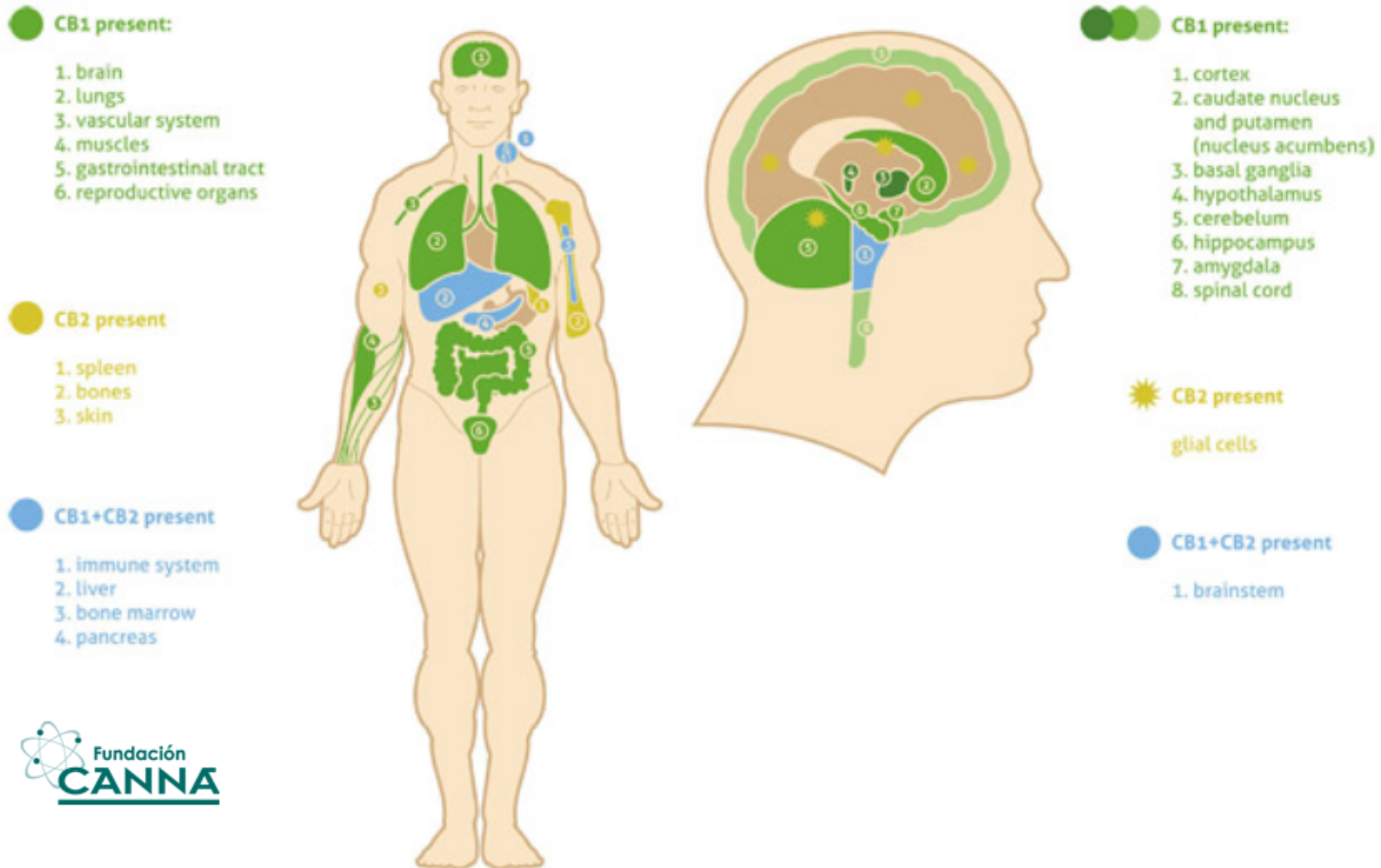


- Endocannabinoids zijn neurotransmitters
 - **Anandamide (AEA)**
 - **2-Arachidonylglycerol (2-AG)**
 -
 -
- Cannabinoid receptors
 - **CB1**
 - **CB2**
 - ...
 -

De receptoren

CB1 receptoren	CB2 receptoren	CB1 + CB2 receptoren
Hersenen/ neuronen	Immuun systeem	Immuunsysteem
Longen	Hersenen/ witte stof	lever
Vaatstelsel	Milt (aanmaak rode bloedcellen)	Beenmerg
Spieren	Botten (aanmaak botweefsel)	alvleesklier
Maag-darm kanaal	Huid	
Geslachtsorganen		

Endocannabinoid System (ECS)

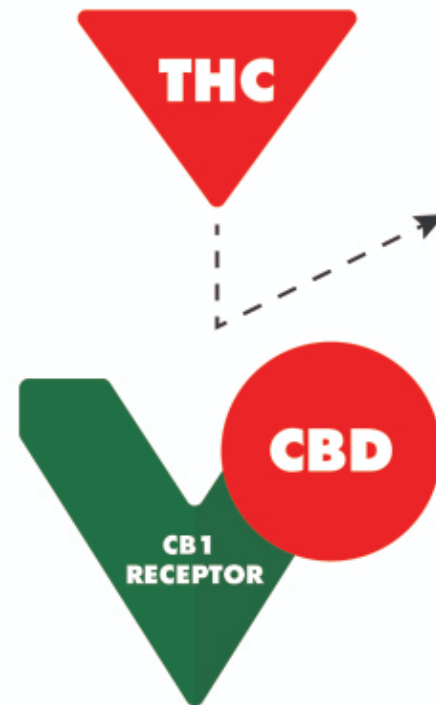


Samenvatting interactie CBD & THC

Mc Partland ea, 2014; Zuardi ea, 2012; Halla ea, 2011



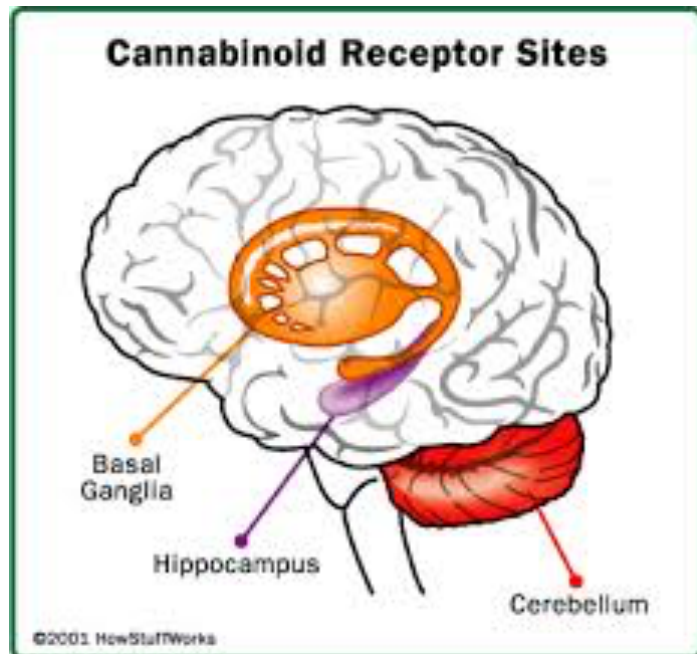
THC is a potent partial agonist of CB1



CBD is a negative allosteric modulator of CB1

Cannabidiol (CBD)

Interactie met mesolimbisch dopamine systeem
Normaliserende invloed op affectieve en cognitieve deficits en psychotische effecten; veroorzaakt oa verhoogde anandamide concentraties



>>>>CB1 & CB2 receptoren

Rohleder ea, 2016; Renard ea, 2017; Papagianni 2019

Belangrijke feiten samengevat:

Singewald 2015; Mc Partland ea, 2014

- CB1 receptoren zitten vooral in de neuronen van de hersenen
- Endogene cannabinoiden (eCB) worden binnen minuten aangemaakt bij neuronale activiteit
- eCB sterk betrokken bij negatieve feedback controle van de HPA as
- Angst uitdoving versterkt eCB waarden met name in de basolaterale amygdala
- PTSS patienten: << eCB waarden
- eCB reguleert neuronale plasticiteit in BL Amygdala
- eCBD versterkt mogelijk geheugenreconsolidatie (Das, 2013)

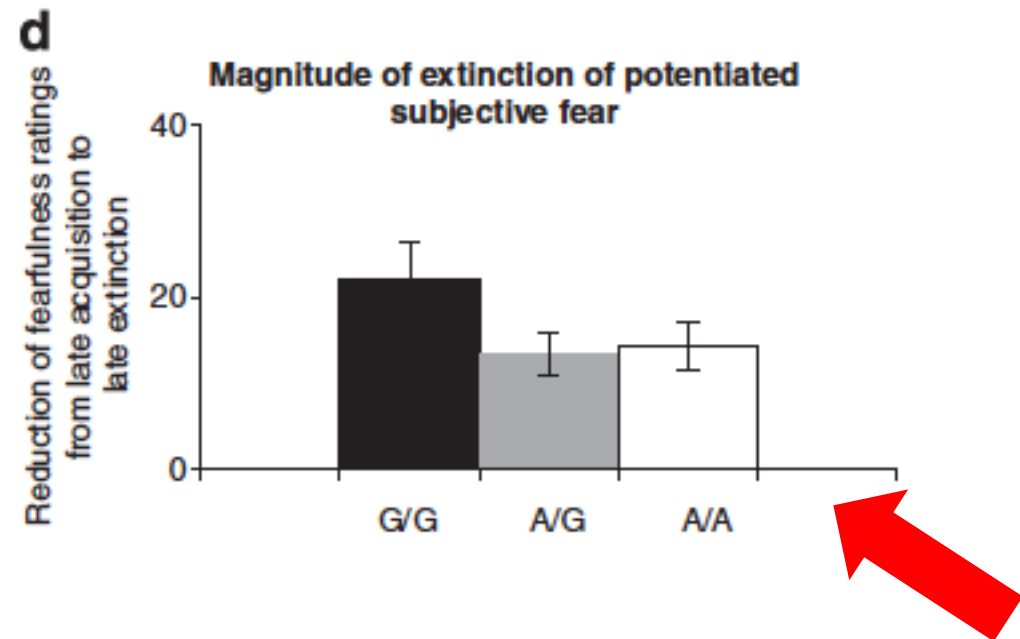
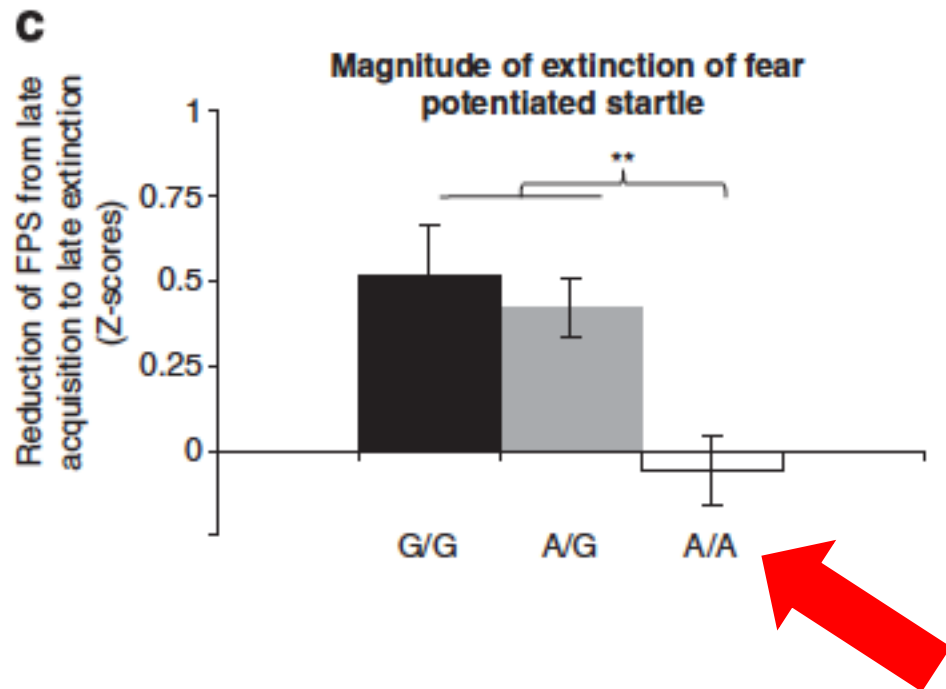
Indicatie gebieden exogene cannabinoiden

Medical disorder	Cannabinoid used	Number of studies/total participants	Results: comparison to placebo	Quality of evidence (GRADE rating)
Spasticity in multiple sclerosis	Nabiximols, Nabilone, Dronabinol, THC/CBD capsules	4/2280	Benefit	Moderate quality
Chronic cancer pain or chronic neuropathic pain	Smoked THC	28/2454	Benefit	Moderate quality
Weight gain in HIV	Nabiximols			
	Dronabinol	4/255	Benefit	Low quality
Chemotherapy-related nausea and vomiting	Dronabinol, Nabiximols	28/1772	Benefit	Low quality
Tourette syndrome	THC	2/36	Benefit	Low quality
Sleep disorders	Nabilone, Nabiximols	2/54	Benefit	Low quality
Anxiety in public speaking	Cannabidiol	1/24	Benefit	Very low quality
Psychosis	Cannabidiol	2/71	No benefit	Low quality
Depression	Nabiximols	No direct study; five other studies documented depression as a treatment result	No benefit	Very low quality
Intraocular pressure in glaucoma	THC capsules, and Cannabidiol capsules and	1/6	Insufficient evidence	Not stated, but patient number

Failure to extinguish fear and genetic variability in the human cannabinoid receptor 1

I Heitland^{1,2}, F Klumpers^{1,2}, RS Oosting³, DJJ Evers¹, J Leon Kenemans^{1,2} and JMP Baas^{1,2}

Angst conditionering en extinctie bij n=150 studenten
Polymorfisme in promotor regio van CB1 receptor (rs2180619):
G/G (n=23) en A/G (n=68) carriers: gb in extinctie
A/A (n=51) carriers: GEEN extinctie



Public speaking test met CBD bij SAD en gezonde controles

Bergamaschi et al., 2011; n=36 (3xn=12)

Resultaten tot 35 minuten na speech

n=24 SAD en n=12 gezonden, eenmalig CBD 600mg, 2 uur voorafgaande aan public speaking test

Uitkomst maten: Self statements during public speaking

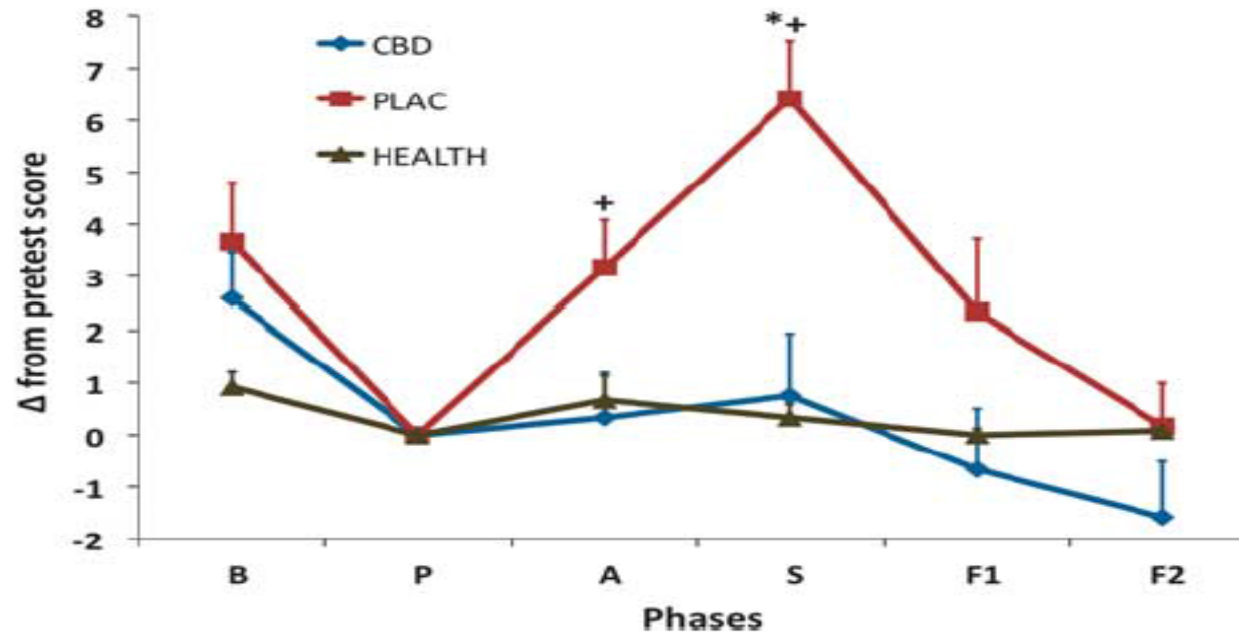


Figure 2 Changes in SSPS-N scores induced by simulated public speaking test (SPST). Other specifications are in the legend of Figure 1. *Indicates significant differences from healthy control and + from social anxiety patients who received cannabidiol.

Dose finding eenmalige toediening CBD in public speaking test

Linares, Zuardi, Crippa 2019

n=57 mannen; CBD 150mg n=15; CBD 300mg n=12; CBD 600mg n=15; placebo n=15

Table 1 Phases and procedures of the experimental session

Time	Phase	Procedure
0	Drug/placebo administration	VAMS, HR, BP, CBD (150 mg, 300 mg or 600 mg) or placebo
90	Pre-stress (PS)	VAMS, HR, BP
+ 0:10	Video instructions	The participant prepared a speech about public transportation and completed the 2nd part of the consent form
+ 0:12	Speech preparation	
+ 0:14	Anticipatory anxiety (A)	VAMS, HR, BP
+ 0:25	Beginning of speech	The participant gave his speech in front of a camera while viewing his image on TV
+ 0:27	Performance anxiety (S)	VAMS, HR, BP
+ 0:33	Speech continues	
+ 0:35	End of speech (F1)	VAMS, HR, BP
+ 1:05	Post-stress (F2)	VAMS, HR, BP

BP = blood pressure; CBD = cannabidiol; HR = heart rate; VAMS = Visual Analogue Mood Scale.

Dose finding eenmalige toediening CBD in public speaking test

Linares, Zuardi, Crippa 2019

n=51 mannen; CBD 150mg n=15; CBD 300mg n=12; CBD 600mg n=15; placebo n=15

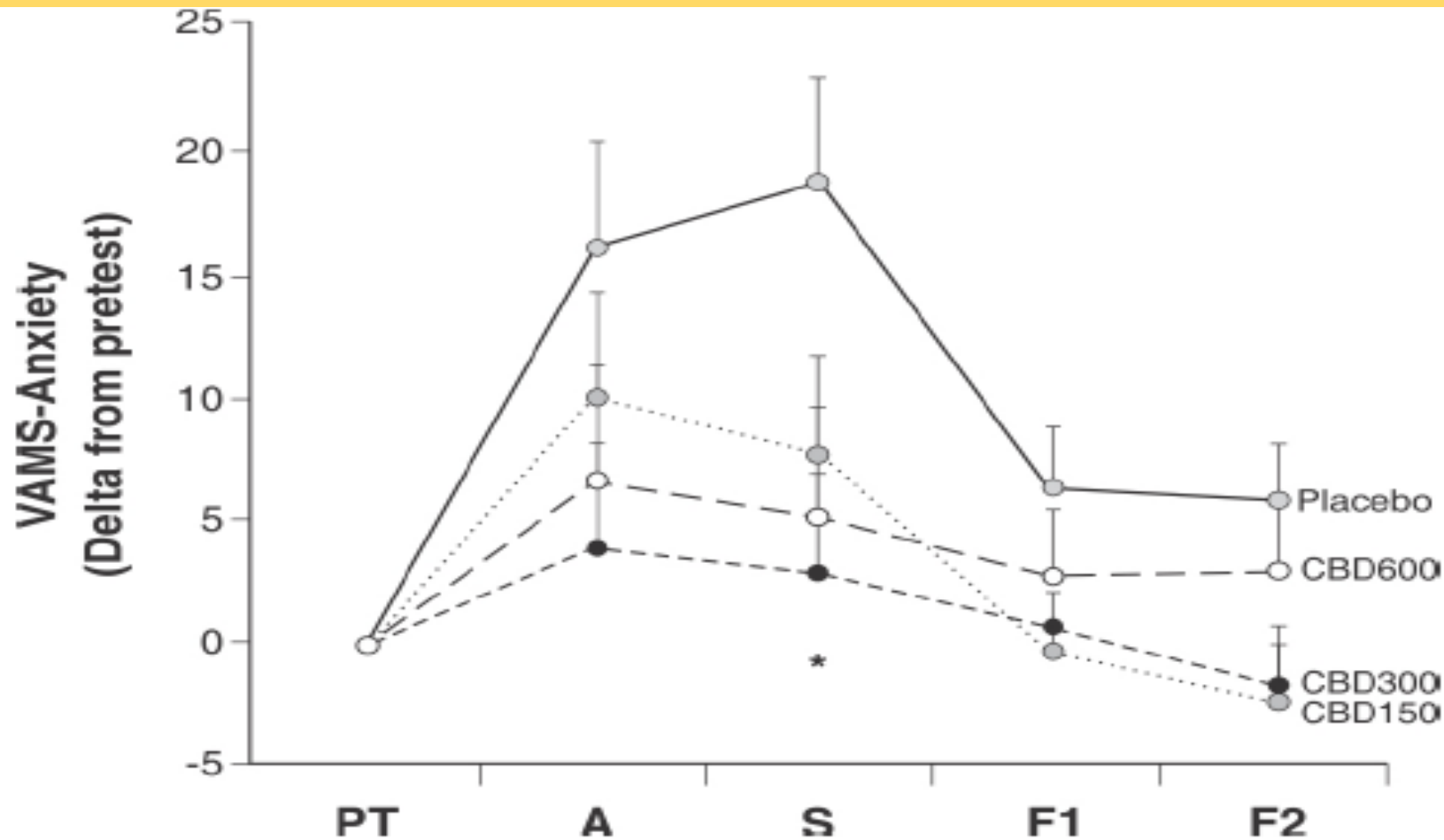
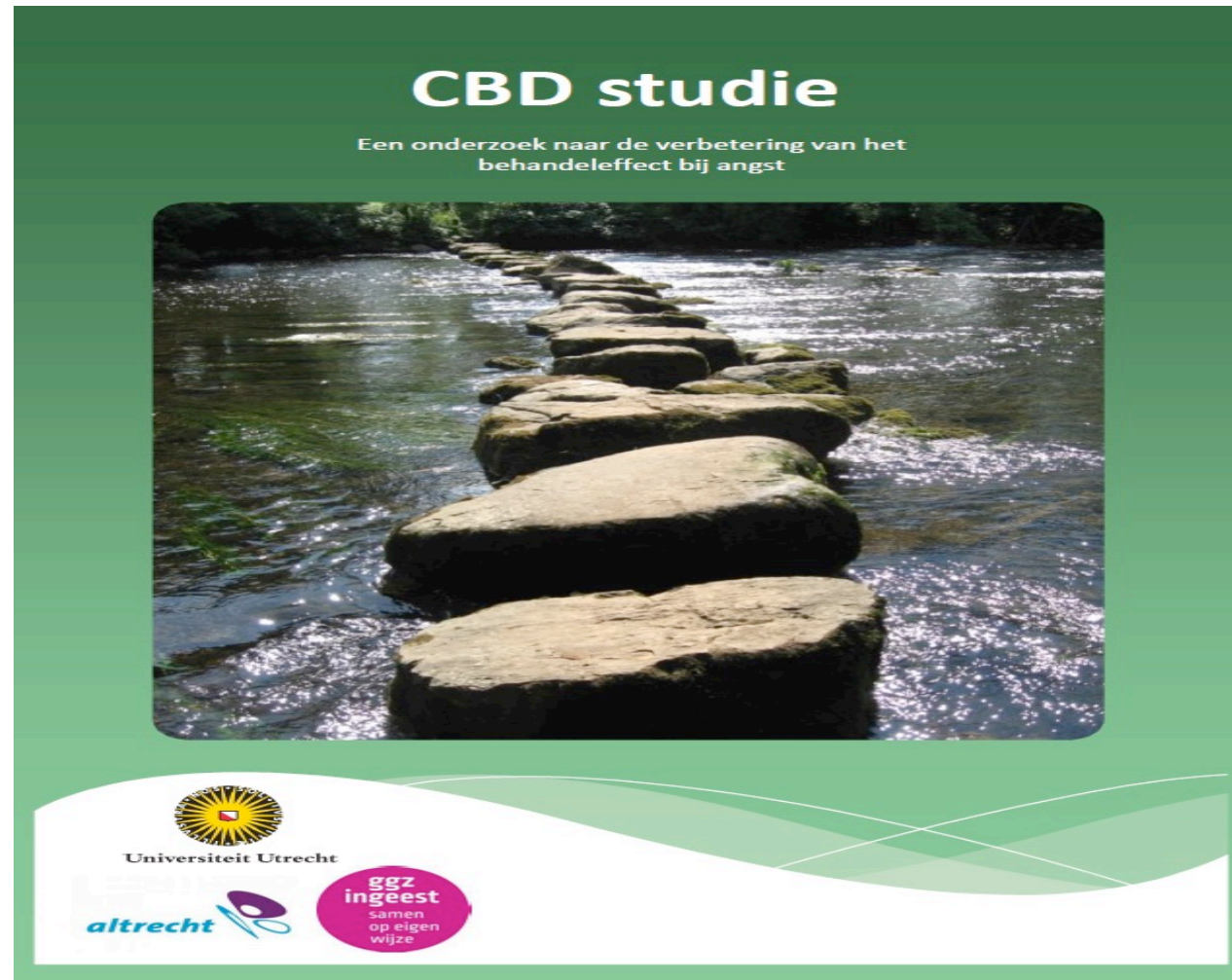
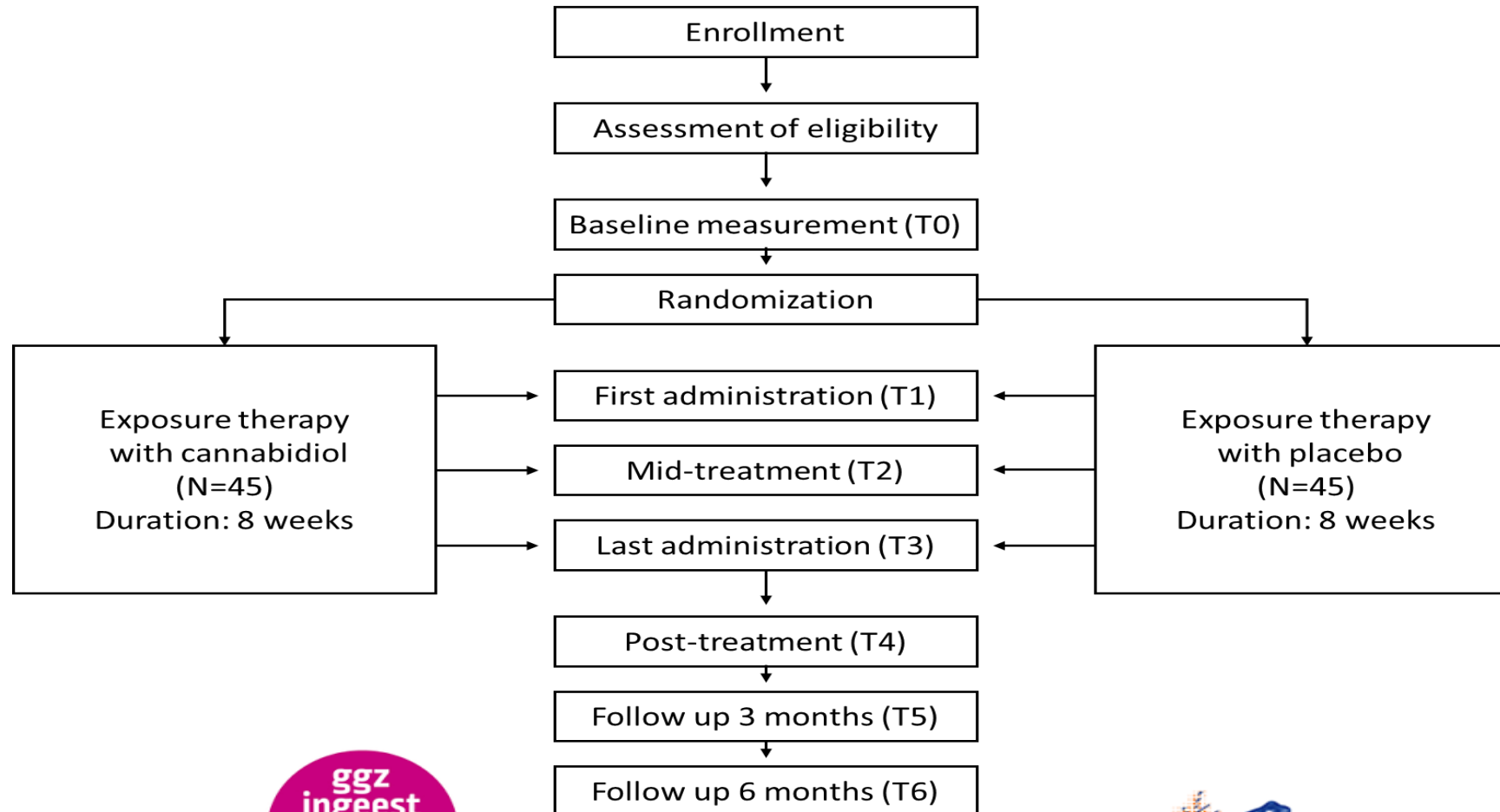


Figure 1 Visual Analogue Mood Scale (VAMS) anxiety factor

Kortom: heel veel ruimte voor verbetering!



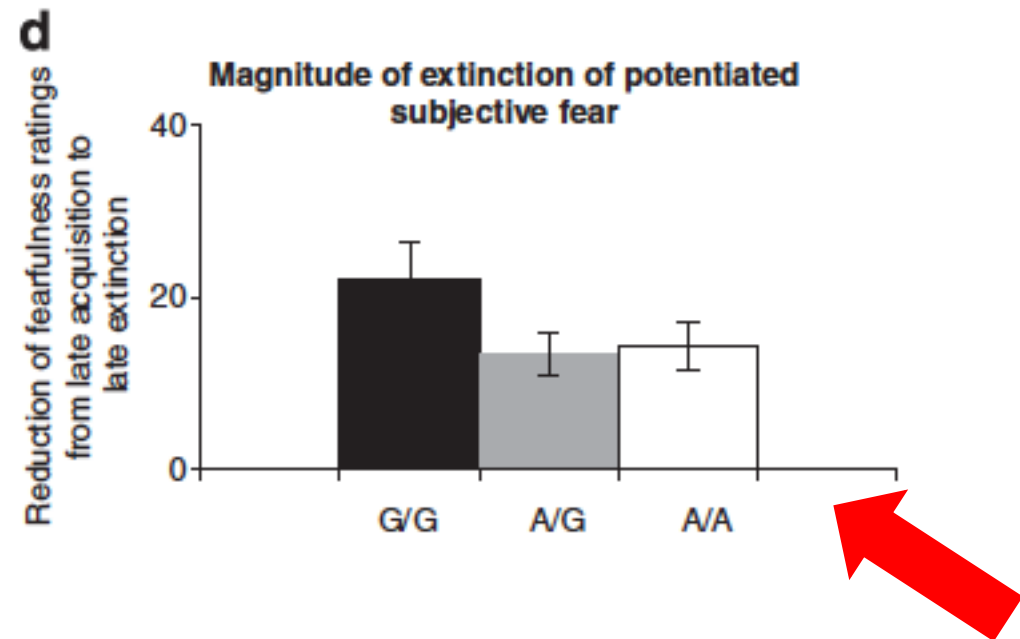
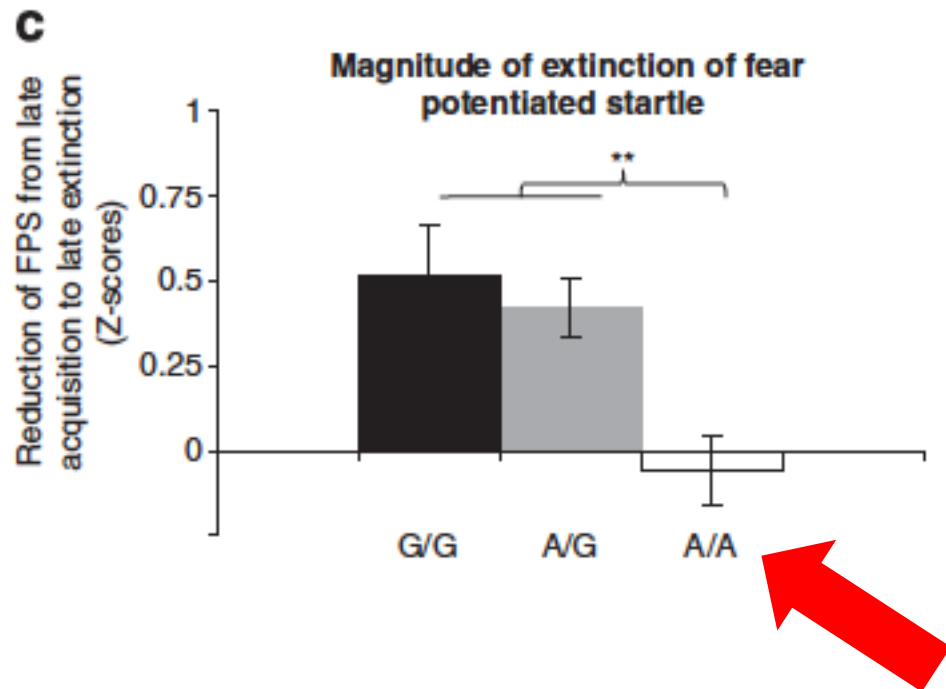
N=80 patients met pan+ago of soc fob
Randomisatie naar 8x augmentatie met 300mg CBD of placebo
voorafgaand aan 1.5 uur ERP



Failure to extinguish fear and genetic variability in the human cannabinoid receptor 1

I Heitland^{1,2}, F Klumpers^{1,2}, RS Oosting³, DJJ Evers¹, J Leon Kenemans^{1,2} and JMP Baas^{1,2}

Angst conditionering en extinctie bij n=150 studenten
Polymorfisme in promotor regio van CB1 receptor (rs2180619):
G/G (n=23) en A/G (n=68) carriers: gb in extinctie
A/A (n=51) carriers: GEEN extinctie



Conclusies:

Neuro enhancement met CBD: fascinerend bij angst

Opvallende schaarste aan CBD behandelstudies, zowel als augmentatie bij ERP, als in kader van farmacotherapie