Symptomatology and Mechanism of Action of Cannabinoid in Pain, Sleep, Depression and Hunger

รศ.ดร.นพ.ธวัชชัย กมลธรรม

Symptomatology Include

- Symptom of pain
- Insomnia
- Depression
- Anorexia (hunger effect)

Targeting of Endocannabinoid system

SPRINGER LINK Log in

Menu Search Cart

EPMA Journal > Article

Targeting the endocannabinoid system: a predictive, preventive, and personalized medicine-directed approach to the management of brain pathologies

Review | Published: 15 April 2020

Volume 11, pages 217–250, (2020) Cite this article

EPMA Journal

Aims and scope →

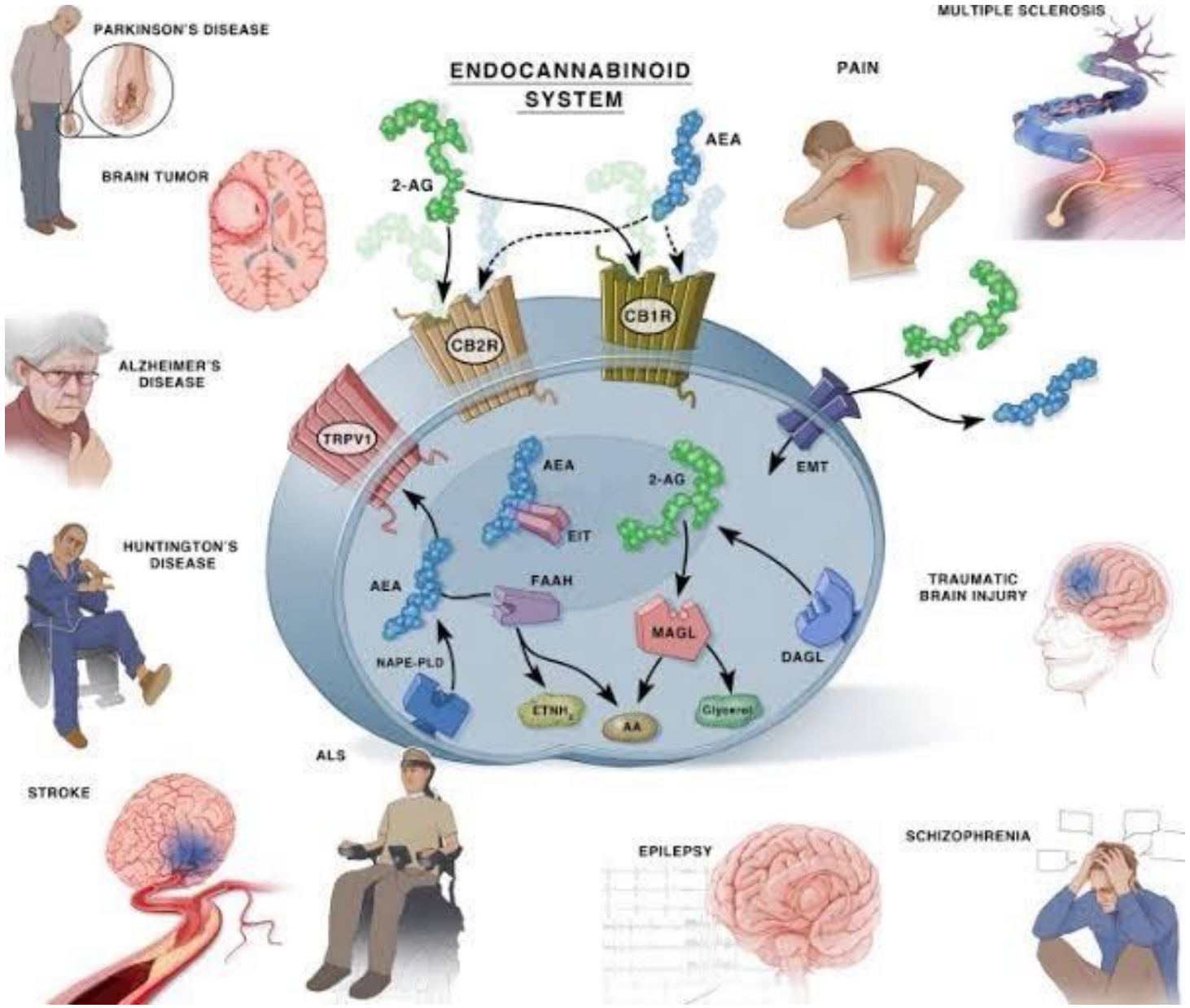
Submit manuscript →

Vamsi Reddy, Dayton Grogan, ... Kumar Vaibhav

Show authors

1622 Accesses 25 Citations

6 Altmetric Explore all metrics →



Open Access Review

A Guide to Targeting the Endocannabinoid System in Drug Design

by Adam Stasiulewicz [1,2,*], Katarzyna Znajdek [2,3], Monika Grudzień [1], Tomasz Pawiński [1] and Joanna I. Sulkowska [2,4,5,*]

1 Department of Drug Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, Banacha 1, 02-097 Warsaw, Poland

2 Interdisciplinary Laboratory of Biological Systems Modelling, Centre of New Technologies, University of Warsaw, Banacha 2c, 02-097 Warsaw, Poland

3 Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, Banacha 1, 02-097 Warsaw, Poland

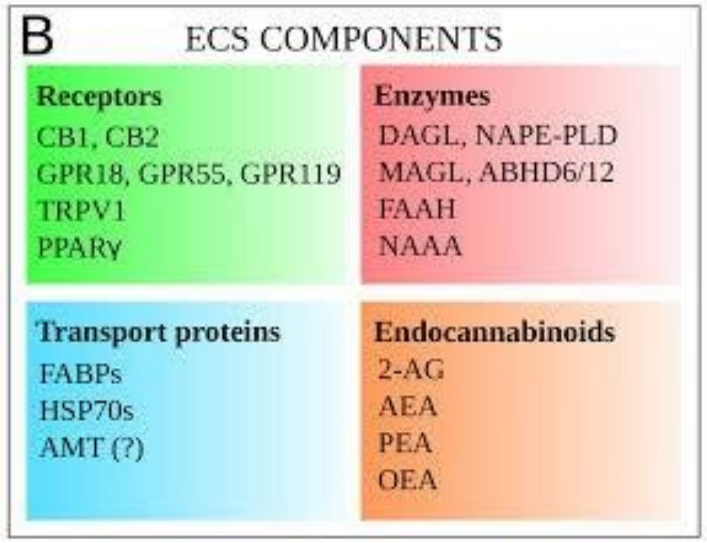
4 Faculty of Chemistry, University of Warsaw, Pasteura 1, 02-093 Warsaw, Poland

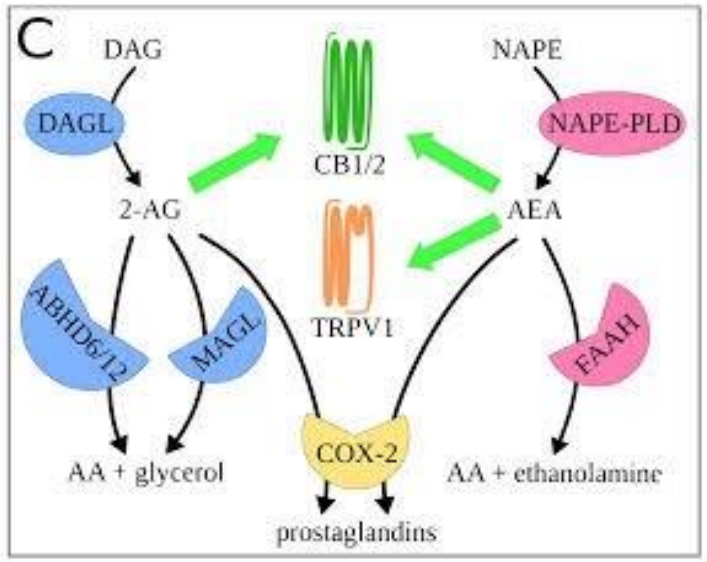
5 Materials and Process Simulation Center, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA

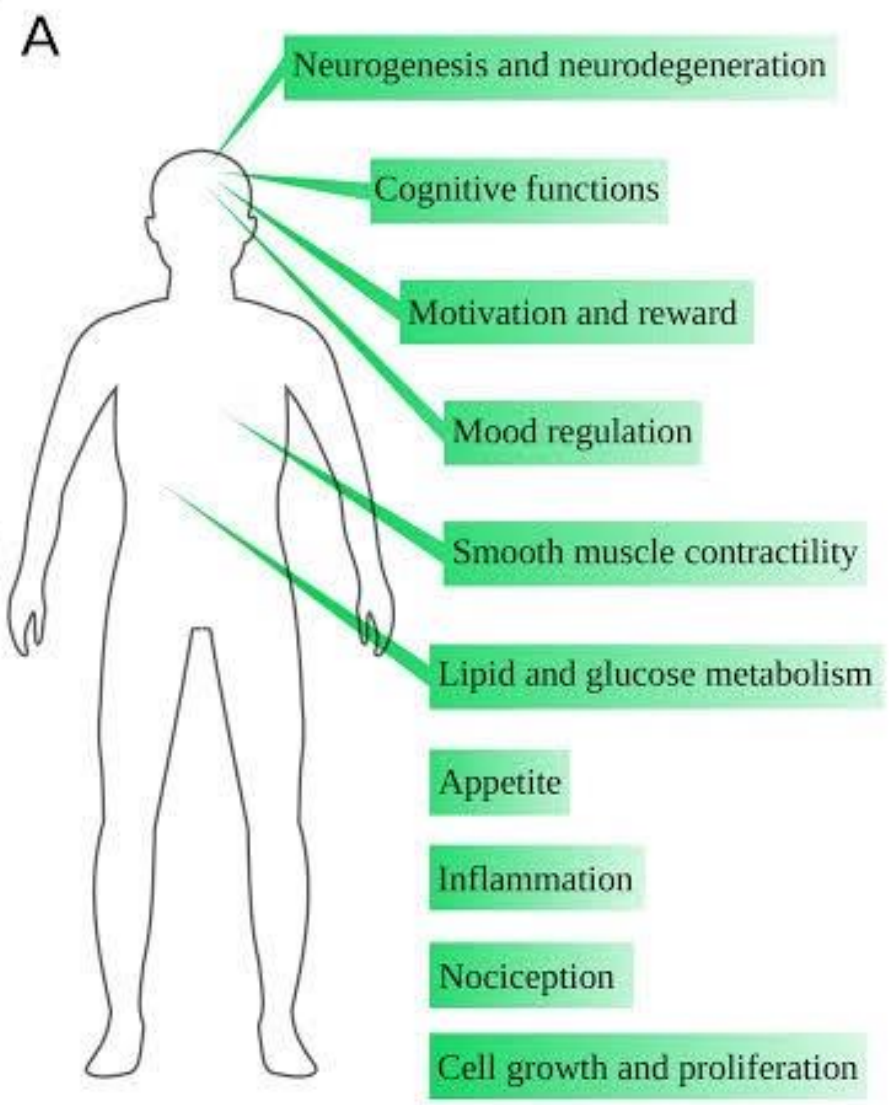
* Authors to whom correspondence should be addressed.

Int. J. Mol. Sci. **2020**, *21*(8), 2778;
https://doi.org/10.3390/ijms21082778

**Submission received: 16 March 2020 /
Revised: 7 April 2020 / Accepted: 14 April 2020 /
Published: 16 April 2020**

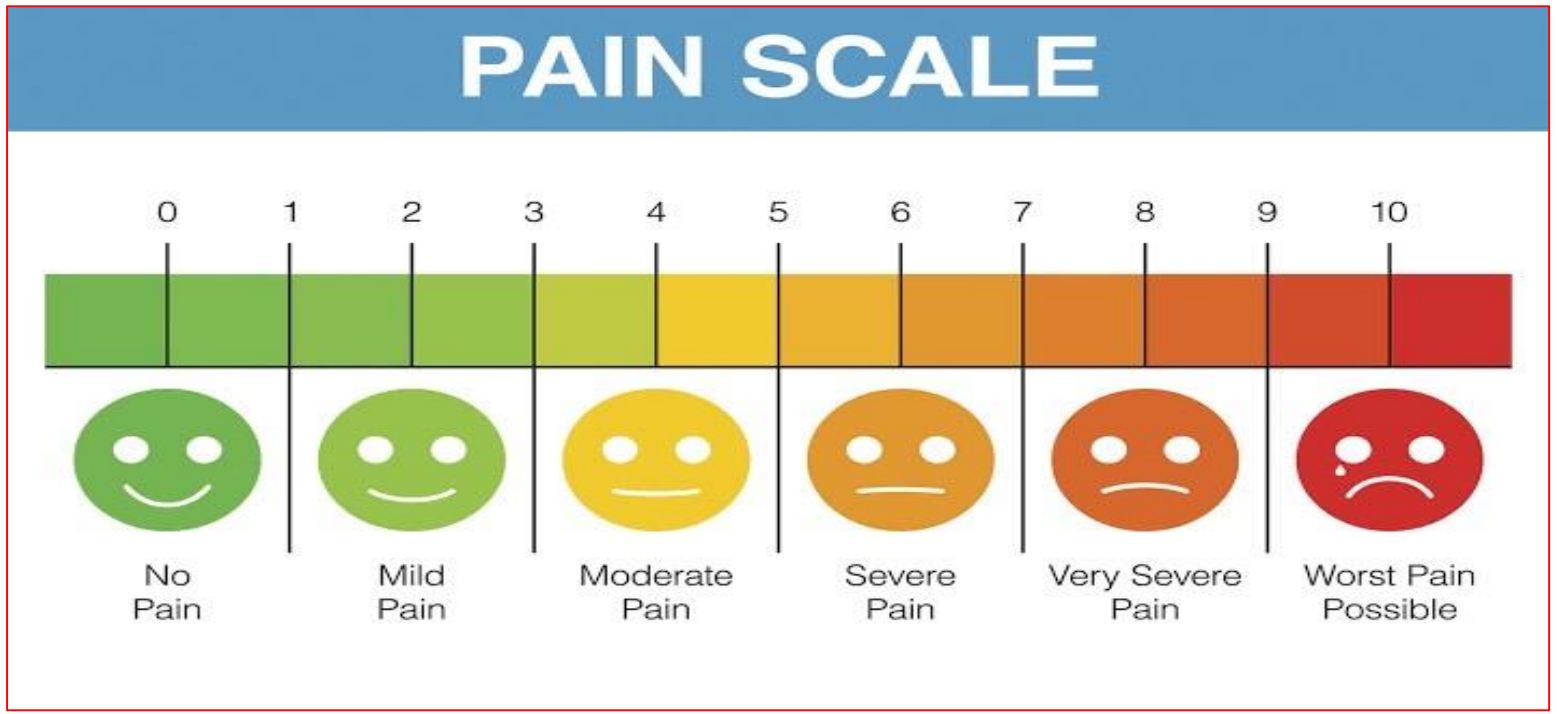






What is pain?

- Pain is the most common symptoms of diseases.
- It is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damages (unpleasantness and suffering).
- Subdivided into acute pain and chronic pain.



Pain

an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage

Pain

Types of pain

Sharp pain

Dull aching pain

Thermal pain

Prickling pain

Origin of pain

Somatic pain

Visceral pain

Referred pain

Neuropathic pain

Psychic pain

Medical Cannabis for Chronic Pain

1. Sukhdeep Bains; Taif Mukhdomi.NIH

2. Yvette C. Terrie, BS Pharm, RPh *Clinical Pharmacist/Freelance Medical Writer Haymarket, Virginia US Pharm*. 2020;44(3):24-28

Introduction

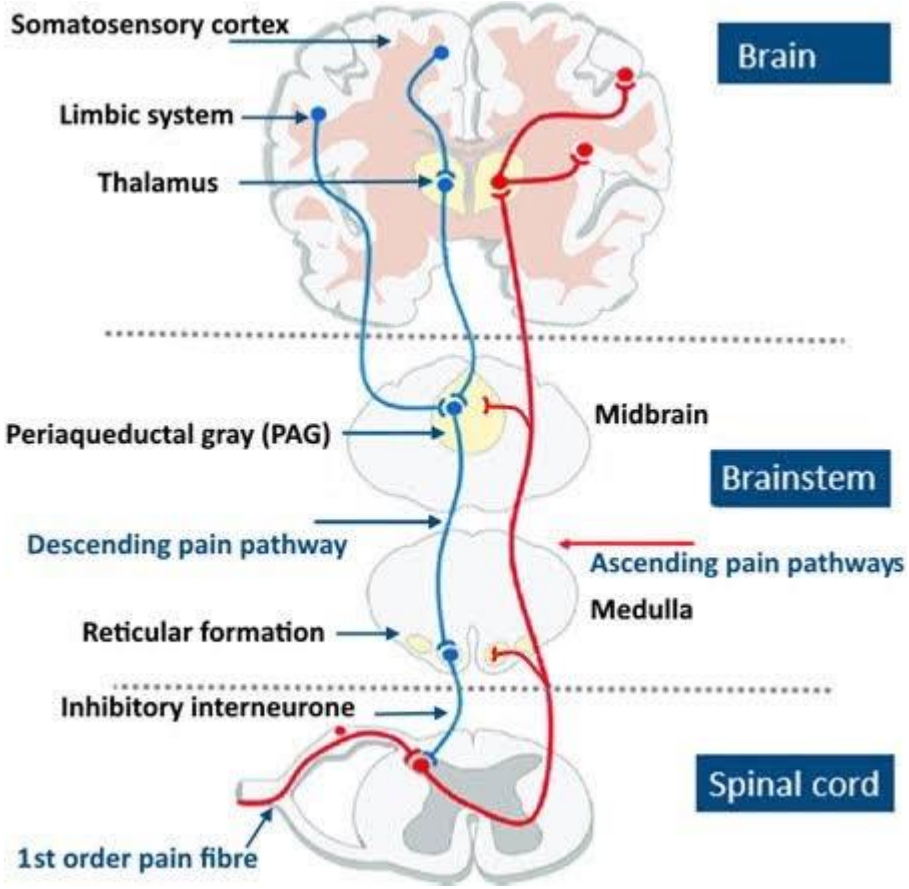
- Pain is the symptom that alarm of disease.
- There are no truly effective medicines for certain types of pain, and sometimes relief comes only at the expense of debilitating side effects.
- Thus, the search for new and better pain relievers, perhaps the oldest form of medicine, continues unabated.
- Early in that pursuit, people discovered the pain-relieving properties of marijuana. It has since been used to treat a wide variety of painful conditions, from headache to the pain of childbirth.
- The nerve signals that our brains interpret as pain originate in receptor-bearing cells that become activated by temperature, touch, movement, or chemical changes in their environment. Pain signals travel to the brain by one of three main pathways,
- People with chronic pain develop tolerance to opiates over months or years and so must continually increase their dosage.
- Clearly, better pain medications would be welcome.

Pain: **Opioids and Marijuana**

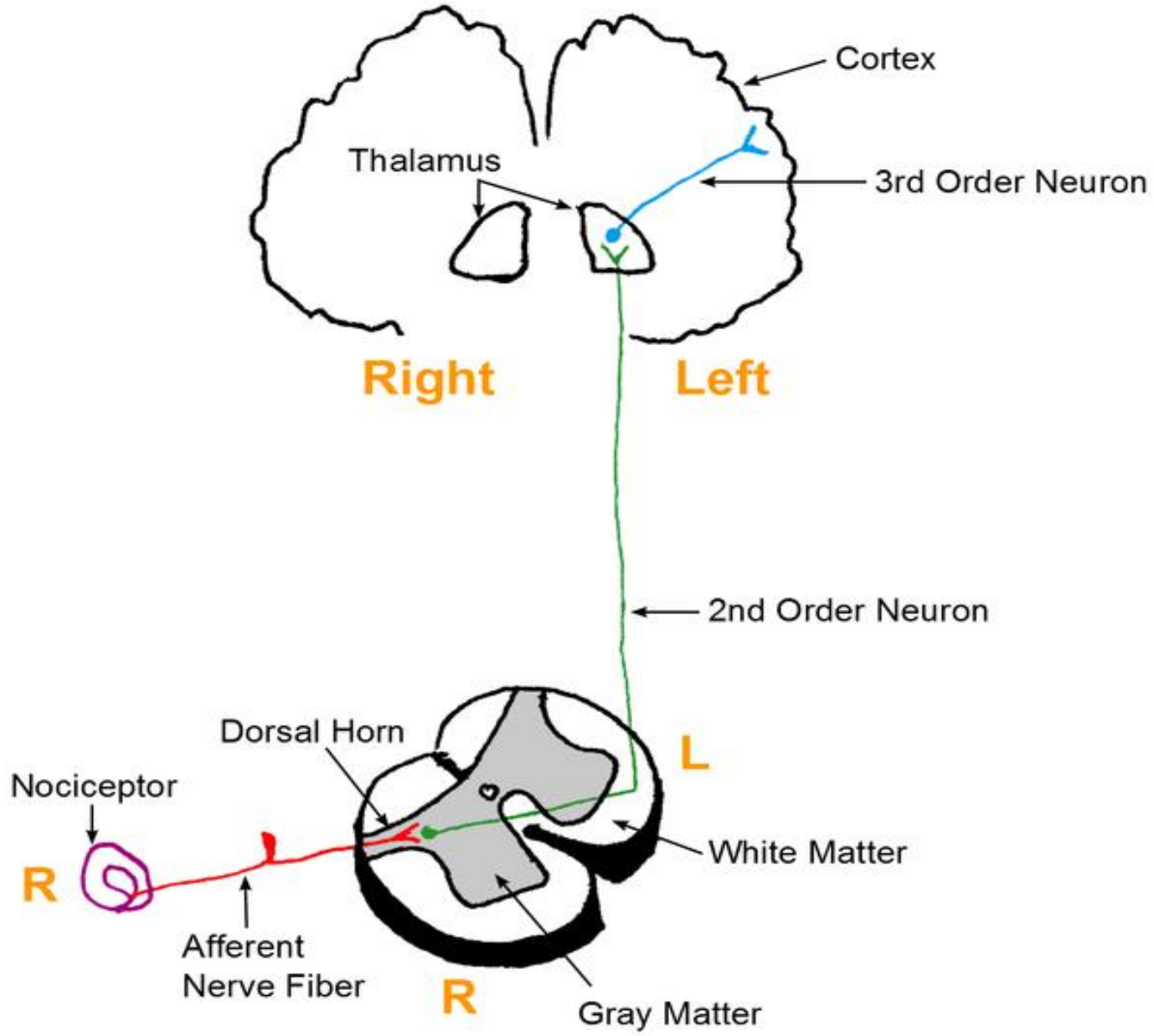
- Opioids are a class of drugs used to reduce pain and include prescription opioids, heroin, and synthetic opioids (like fentanyl).
- More than 70,000 people died from drug overdoses in 2019 in the United States, and two in three of these overdose deaths involved an opioid.[3]
- Although some research suggests that states that legalize marijuana use for medical purposes experience a reduction in opioid prescribing and opioid-related deaths,[4-7]
- Importantly, using marijuana either alone or in combination with opioids has been shown to increase risk for opioid misuse.[10,11]
- Medicinal cannabis is not an FDA-approved medication, although a licensed practitioner can prescribe it.
- This activity highlights the mechanism of action, indications, contraindications, and pertinent clinical studies regarding the possible role of cannabis in the treatment of chronic pain and the importance of an interprofessional approach for the treatment of chronic pain.

เส้นทางรับความรู้สึกเจ็บปวด (pain pathway)

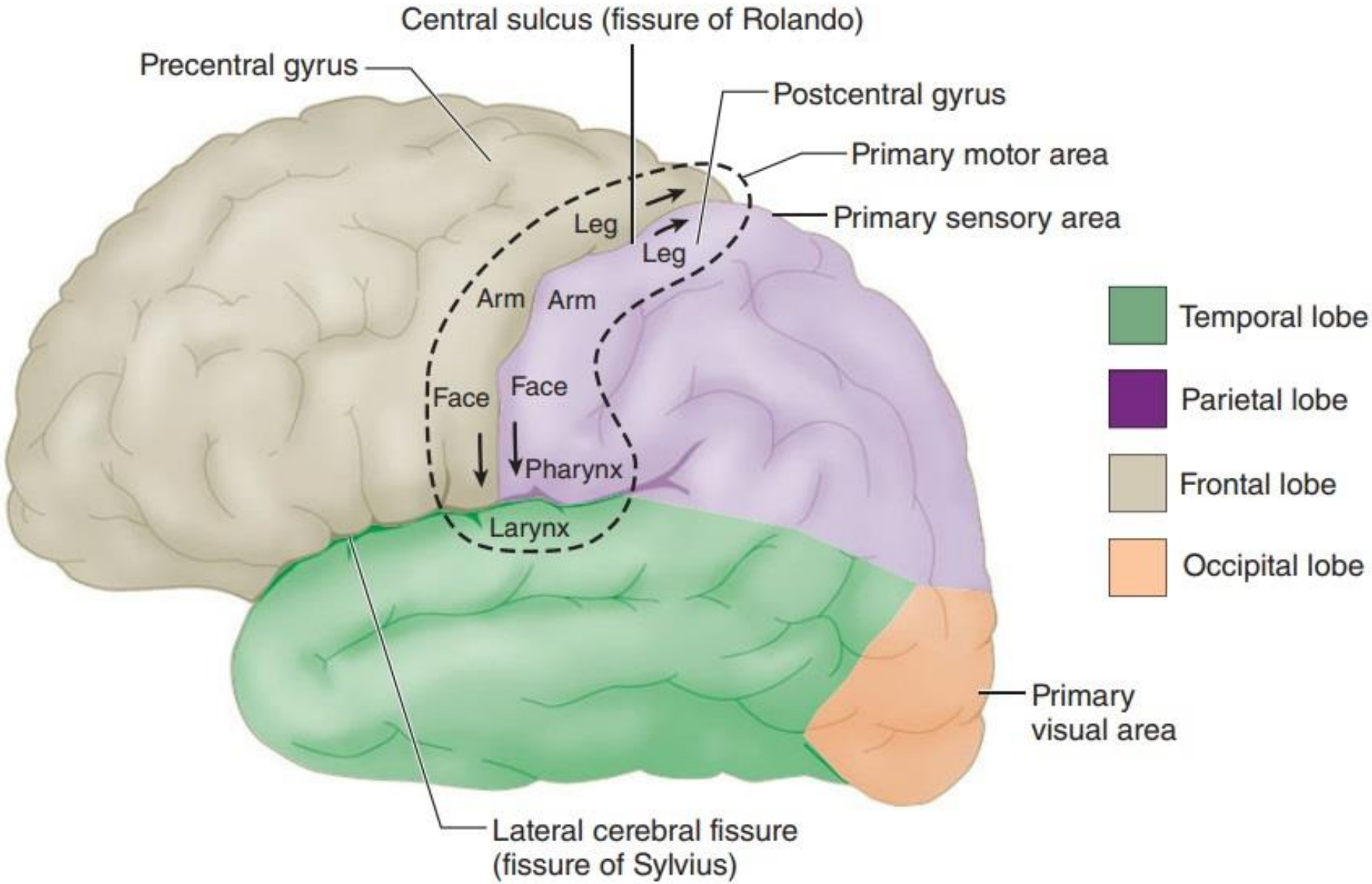
- **Ascending pathway** : Ascending pathways carry the signals that relay information from noxious stimuli (e.g. touching a hot radiator) up to the brain.
- **Descending pathway** : Descending pathways are the ways in which the brain can modify the flow of these signals.



Ascending pathway: The main pain pathway is spinothalamic tract.



1. Convey information from the painful stimulus up to the thalamus.
2. Projects to the somatosensory cortex of the brain.
3. To the limbic system which control our emotive experience of it.


Central sulcus (fissure of Rolando)
Precentral gyrus
Postcentral gyrus
Primary motor area
Primary sensory area
Leg
Leg
Arm
Arm
Face
Face
Pharynx
Larynx
Temporal lobe
Parietal lobe
Frontal lobe
Occipital lobe
Primary visual area
Lateral cerebral fissure (fissure of Sylvius)

Peripheral receptors in the skin

- Free nerves
- Mechanoreceptors
- Thermal receptors
- Chemoreceptors

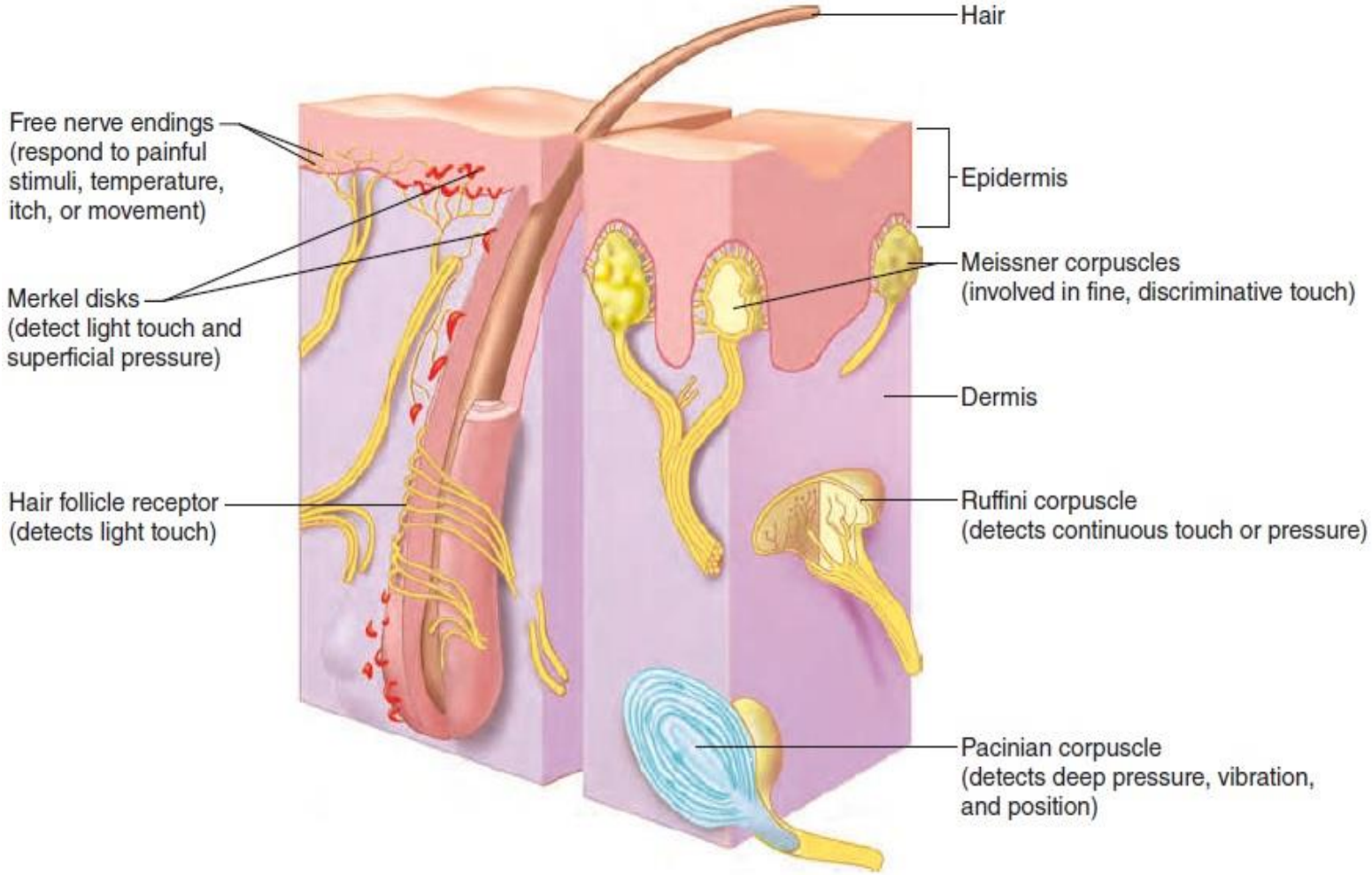
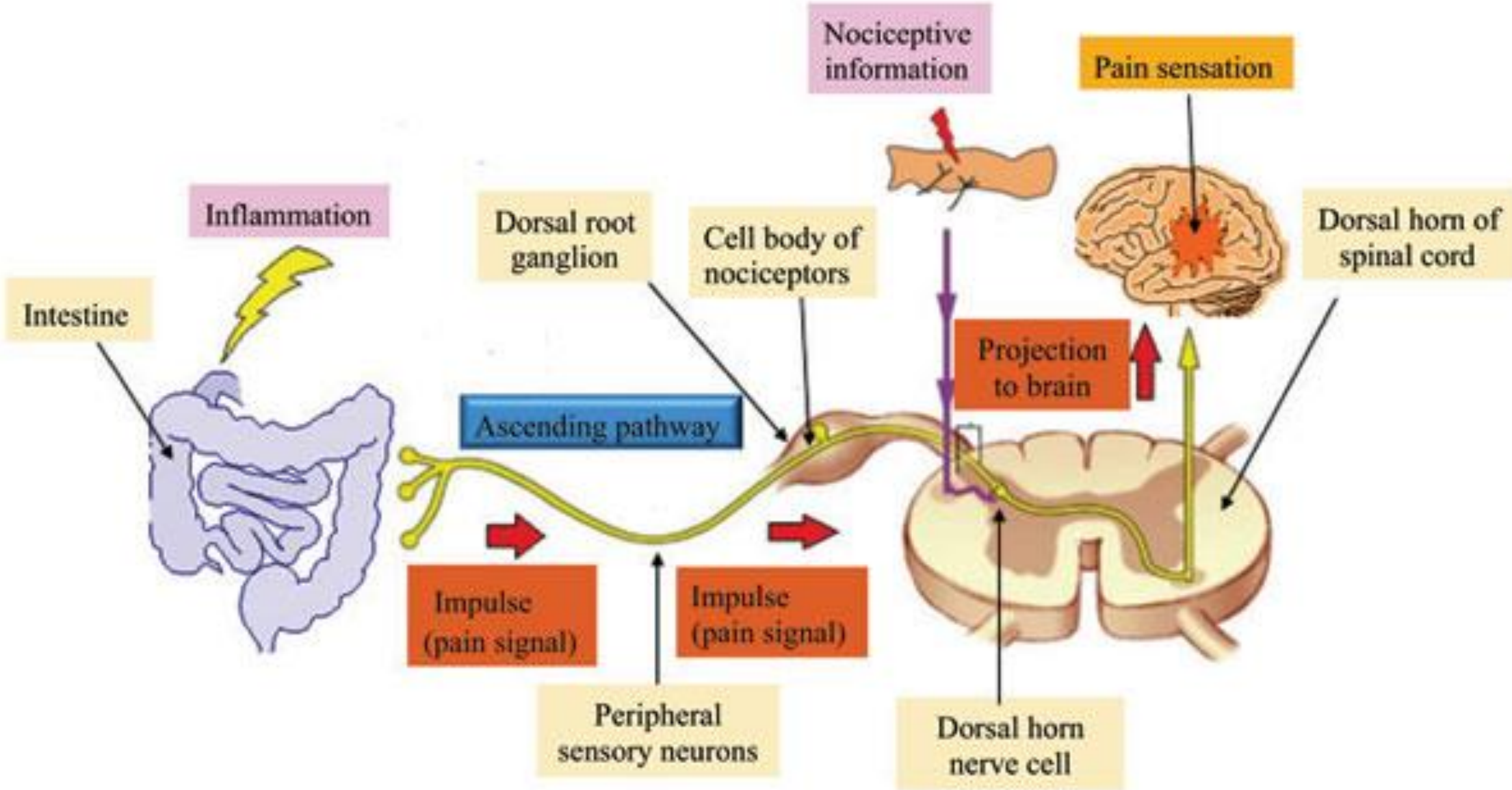


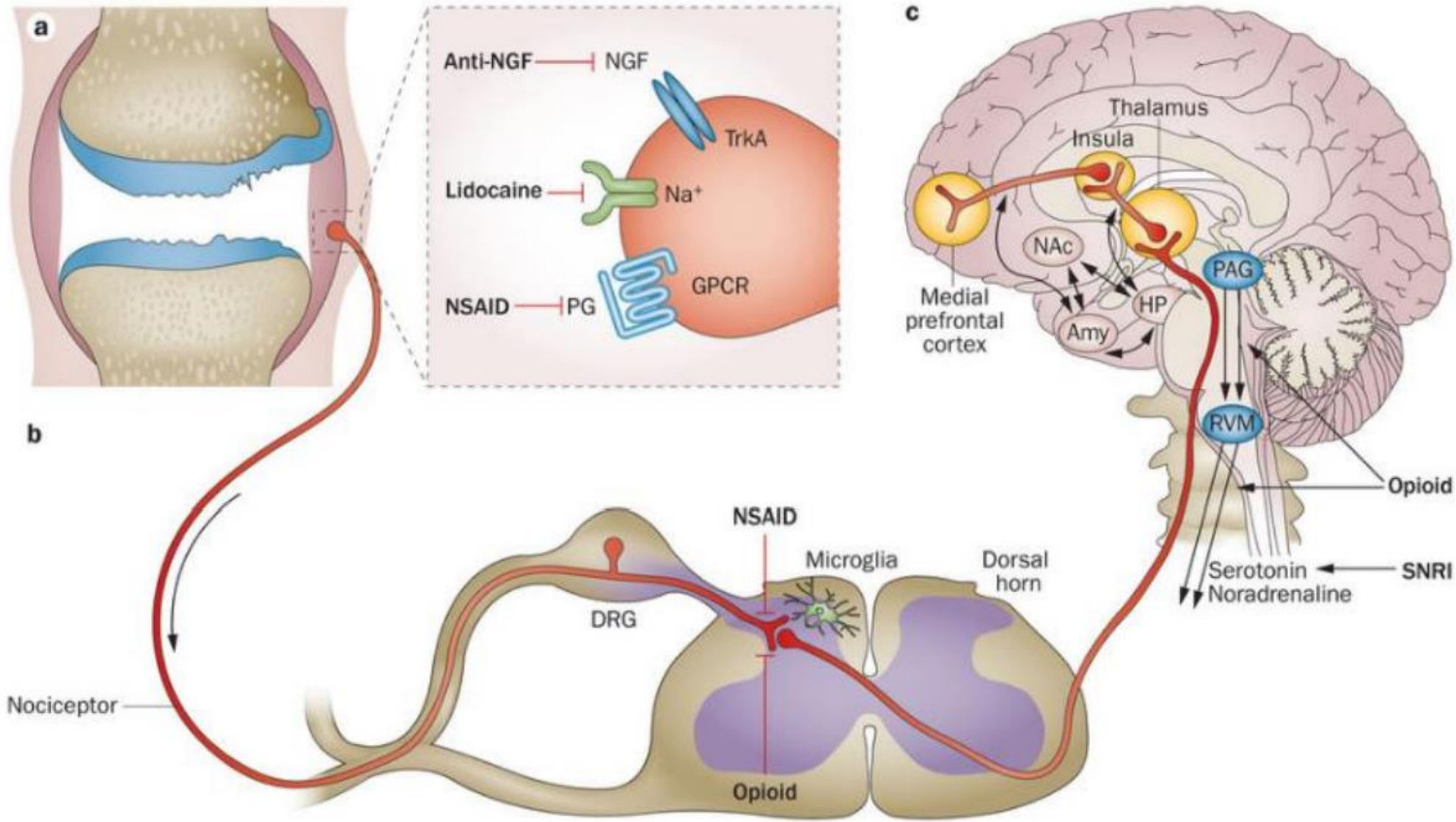
Figure 9.2 Sensory Receptors in the Skin

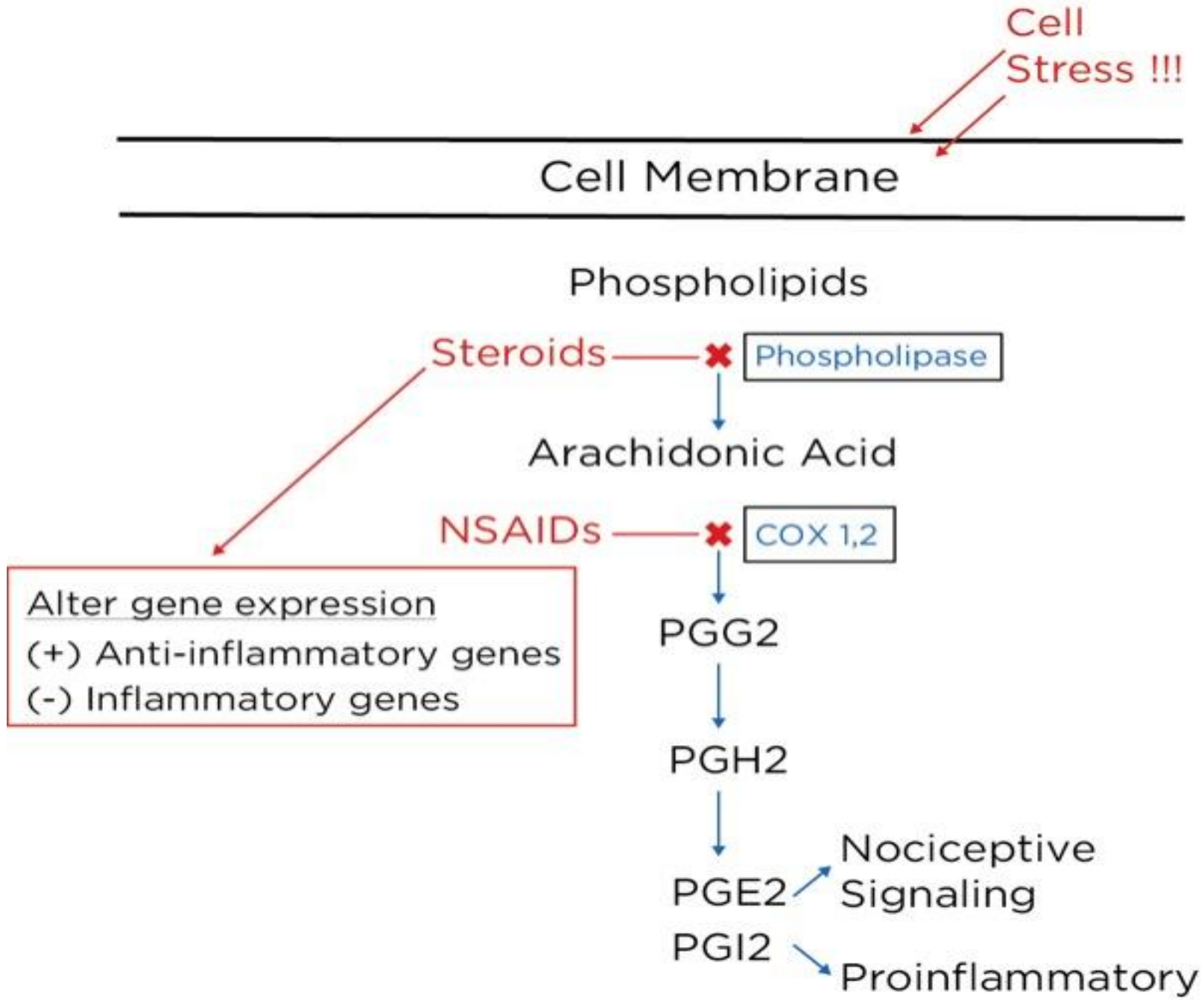

Nociceptive information
Pain sensation
Inflammation
Dorsal root ganglion
Cell body of nociceptors
Dorsal horn of spinal cord
Intestine
Projection to brain
Ascending pathway
Impulse (pain signal)
Impulse (pain signal)
Peripheral sensory neurons
Dorsal horn nerve cell

Descending pathways:

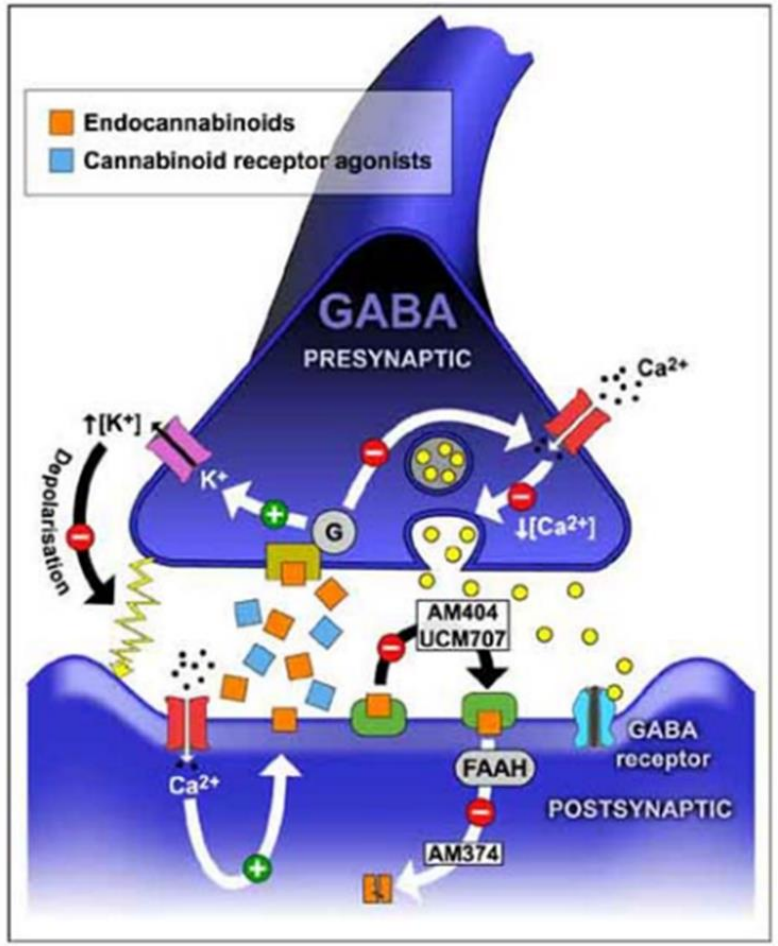
- Two important structures in the brain associated with descending pathways are the rostral ventromedial medulla (RVM), and the peri-aqueductal gray (PAG).
- Sending inhibitory signals to the afferent nerve fibers conveying pain in the spinothalamic pathway by altering synaptic transmission between ascending nerves, which prevents propagation of an impulse up the spinothalamic tract.

Figure 1 – overview of the pathways that relay pain signals, and the modulation of these signals (reproduced with permission from *Malfait and Schnitzer*[10]).




Cell
Stress !!!
Cell Membrane
Phospholipids
Steroids
Phospholipase
Arachidonic Acid
NSAIDs
COX 1,2
Alter gene expression
(+) Anti-inflammatory genes
(-) Inflammatory genes
PGG2
PGH2
PGE2
Nociceptive
Signaling
PGI2
Proinflammatory

Chronic pain and GABA

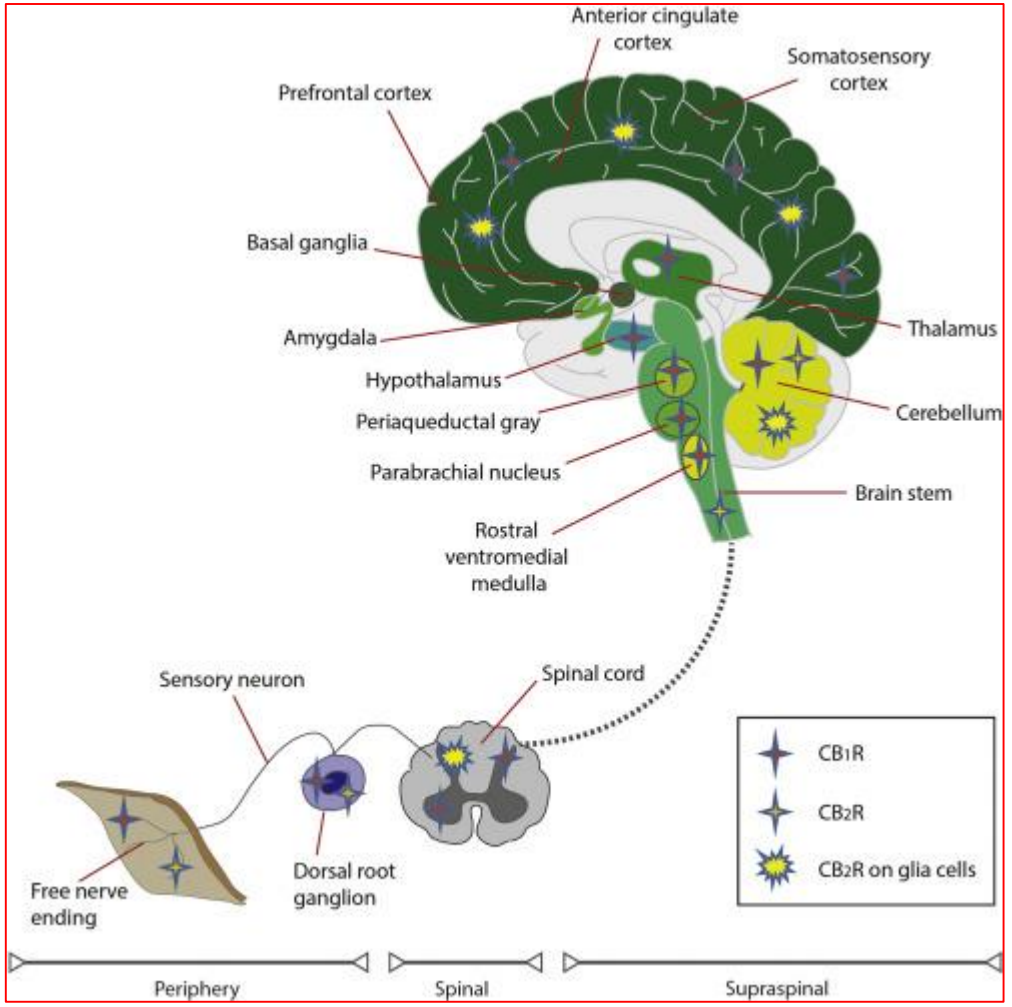


- Chronic injuries induce downregulation of GABA-producing enzymes, consisting with the weakening of GABAergic inhibiting at the periphery.
- GABA suppresses neuronal excitability.

Frontiers in Pharmacology, vol 12, 2021

Cannabinoids and pain control

- Neuropathic pain (Nervous system)
- Antinociceptive (Somatic and visceral pain)
- Anti-inflammatory pain



Cannabinoids and neuropathic pain control

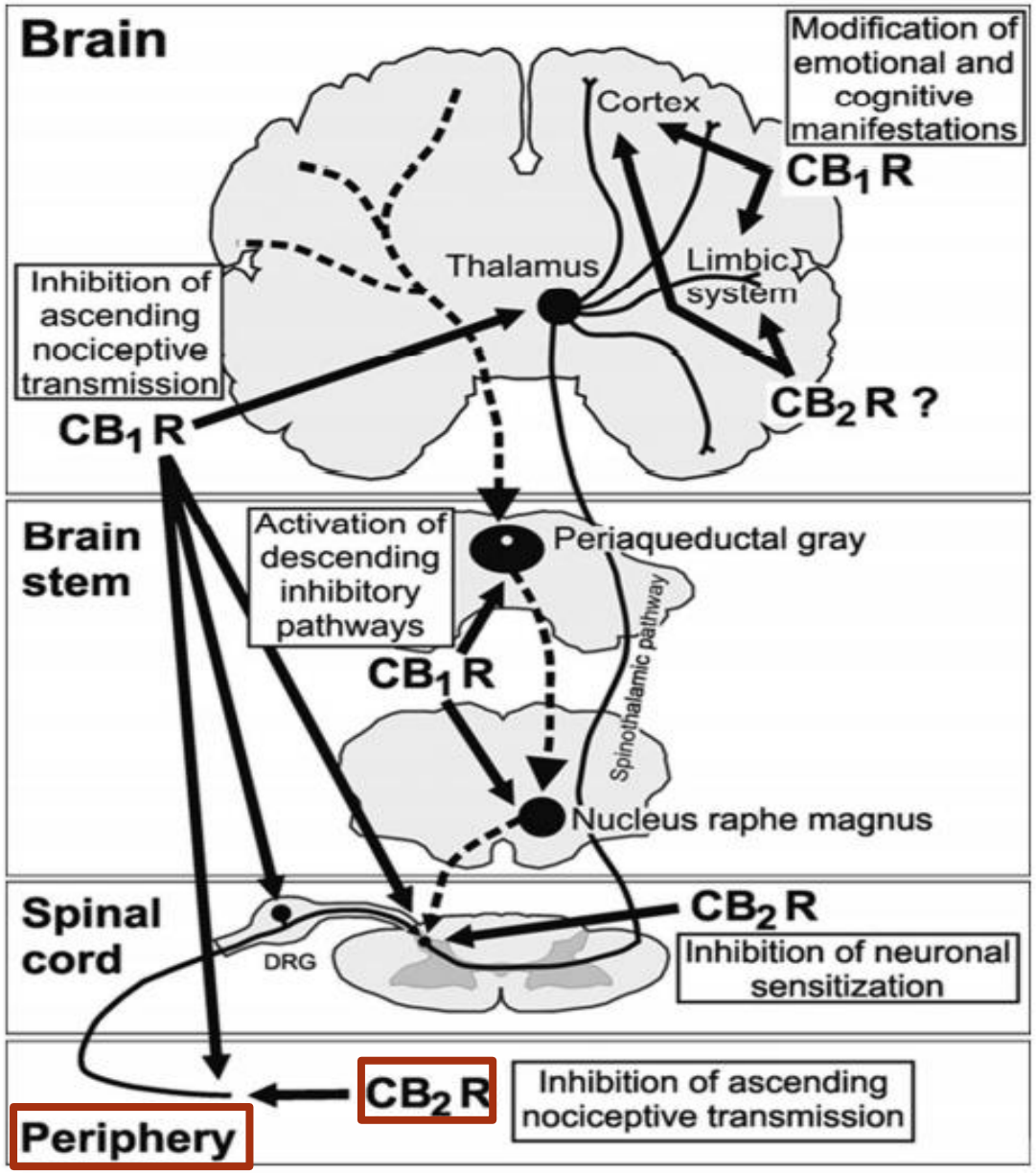
Neuropathic pain มีลักษณะ

- Spontaneous pain พบได้ 96%
- Signs of sensory loss, sometimes with hyperalgesia พบได้ 64 %
- อาการอื่นที่พบร่วมด้วยได้ เช่น นอนไม่หลับ อารมณ์เปลี่ยนแปลง ความจำลดลง ความกลัวความเจ็บปวด การออกสังคมลดลง

Cannabinoids and neuropathic pain control

- Peripheral nerve injuries and immune cells releasing cytokines, nerve growth factor, and other substances.
- Nerve fibers develop ectopic activity and become hyperexcitable and dysfunctional.
- Enhancement of cannabinoid receptors has been reported at the peripheral and spinal levels during neuropathic pain.

Cannabinoids and neuropathic pain control

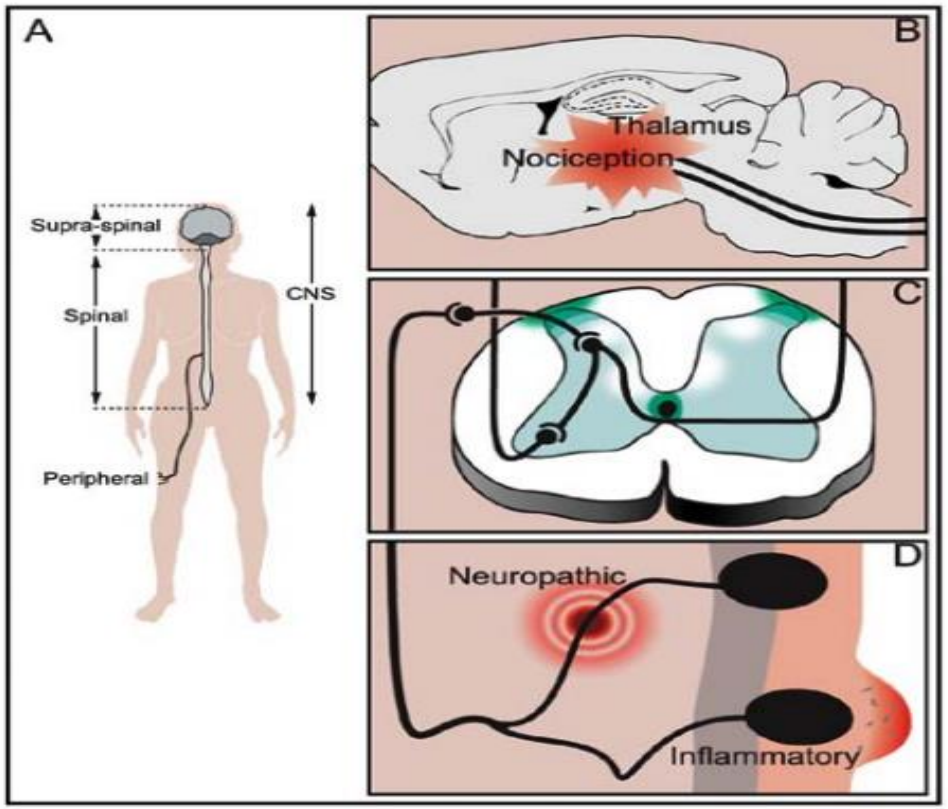


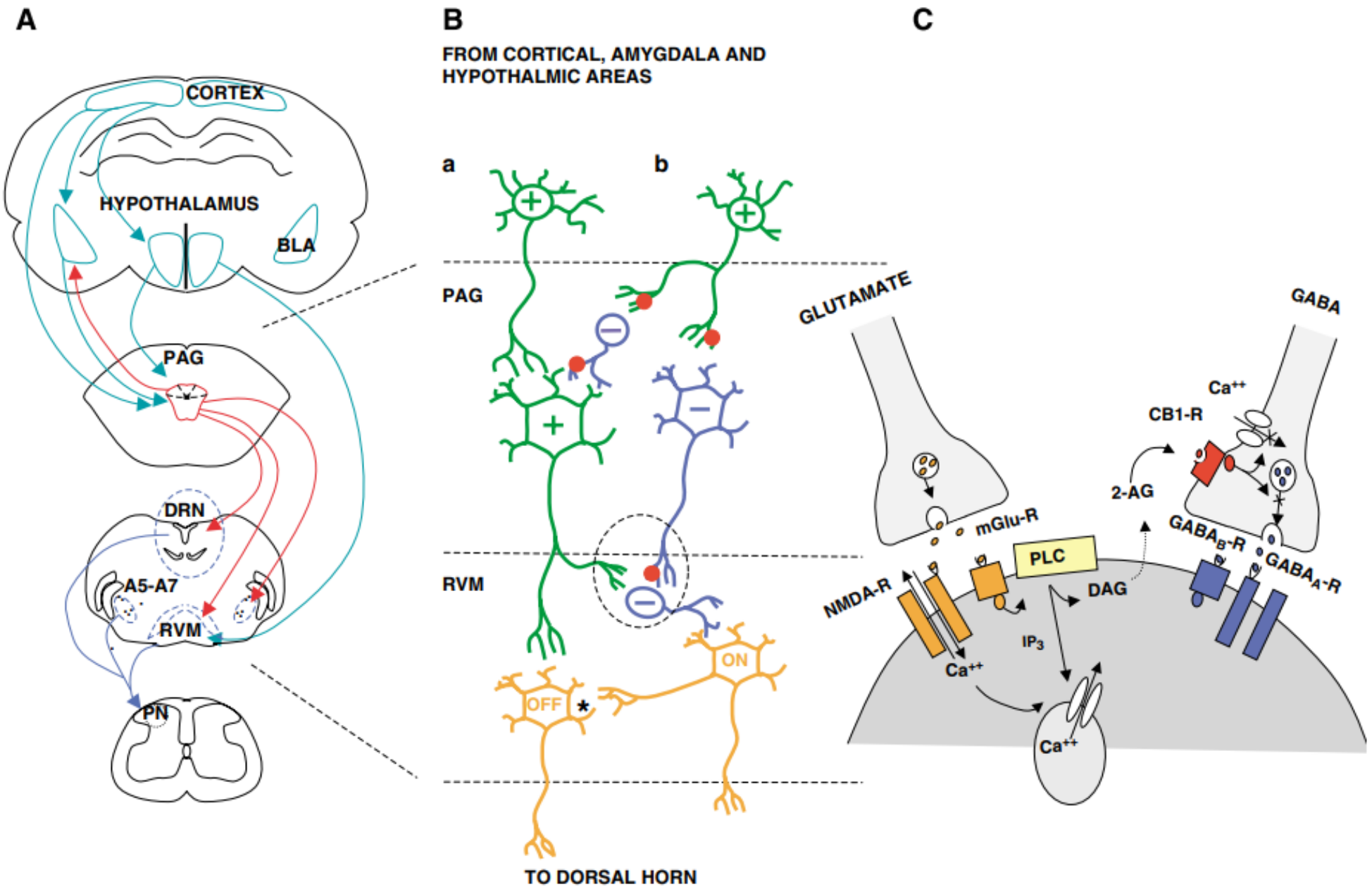
ECS ควบคุม pain ได้ทั้ง 3 ระดับ

ระดับ peripheral

ระดับ spinal cord

ระดับ supraspinal cord





British J Pharmacology. 2007;152:633-48

Brain

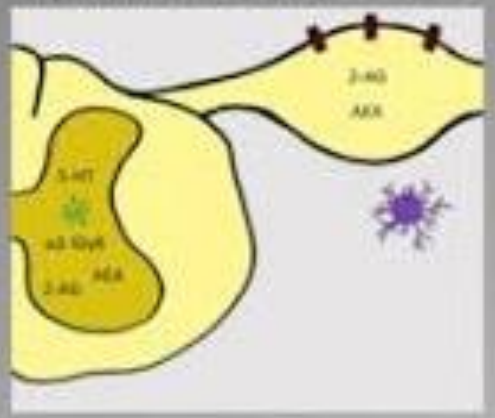
mGluR5 & CB1 co-activation required for antinociception via mPFC to CEA pathway

NMDA antagonist in NAc blocks BLA CB_1 antinociception

mGluR & NMDA antagonists in PAG block CB_1 antinociception & RVM modulation

CB_1 agonists in DRN and RVM produce antinociception

Spinal Cord and DRG



CB_1-mediated activation of OFF cells of RVM activate inhibitory interneurons in dorsal horn

5-HT Depletion of spinal serotonin blocks analgesic effect of systemic CB_1 agonists

α3 GlyR CB_1 mediated antinociception diminished in α3 glycine receptor knockout

FAAH & MGL inhibitor mediated antinociception correlated with increases in endocannabinoid levels in S.C. and DRG

Cannabinoid modulation of TRP channels and other ion channels

Inhibition of pro-inflammatory signaling cascades

Peripheral Nerve & Tissue

Cannabinoid modulation of TRP channels

Inhibition of pro-inflammatory signaling cascades

CB_2R activation on keratinocytes induces release of β-endorphin acting at mu opioid receptors on peripheral neuron

Cannabinoids and GABA

- Several studies underline a supraspinal regulation of cannabinoids on GABA and glutamate release which inhibit and enhance the antinociceptive descending pathway, respectively.
- Cannabinoid receptor activation expressed on presynaptic GABAergic terminals reduces the probability of neurotransmitter release thus dis-inhibiting the PAG-RVM dorsal horn antinociceptive pathway.
- Cannabinoids seem to increase glutamate release and to require glutamate receptor activation to induce antinociception.

Antinociceptive and anti-inflammatory effects of cannabinoids

- Cannabinoids suppress pain through multiple mechanisms.
- Activation of CB1/2 can suppress pain stimulus.
- Role of spinal CB2 mechanisms mediated by astrocytes or microglia cells (play a major role in neuropathic pain).
- THC and CBD are potent antioxidants (non cannabinoid mechanisms)
- THC inhibits prostaglandin-E synthesis and stimulates lipoxygenase.

Take home message

Cannabinoids and pain control

- Cannabinoid receptor agonist มีฤทธิ์ต้านอาการปวดได้โดยยับยั้งทั้งที่ระดับ peripheral, spinal, และ supraspinal levels ใช้ได้ทั้งใน acute และ chronic pain
- Cannabinoids regulate GABA and glutamate release.
- การทำงานโดยการควบคุมการทำงานของเซลล์ระบบประสาทรวมทั้งเนื้อเยื่ออื่นของร่างกายที่มีตัวรับนี้อยู่ (peripheral tissues)

Cannabinoids and pain control

- CB2 receptor agonist ยับยั้งการหลั่งสาร proinflammatory factors ได้ทั้งเซลล์แบบ neuron และ non-neuron และกระตุ้น opioid receptor (morphine), สัมพันธ์กับ prostaglandin inhibitors
- Cannabinoids inhibited cyclooxygenase enzyme activity with IC50 values ranging from $1.7x10^{-3}$ to $2.0x10^{-4}$ M (D9 -THC, D9 -THC-A, CBD, CBDA, CBG, and CBGA).

Biol. Pharm. Bull. 34(5) 774—778 (2011)

Pain modulation

- จากการวิจัยพบว่า เมื่อใช้สารกระตุ้น CB2 (CB2 agonist) จะทำให้อาการปวดลดลง อาการอักเสบลดลง โดยไม่มีผลกระทบกับการทำงานของระบบสมอง ลดการตายของสมอง ทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อและสมองดีขึ้น
- ยาที่กำลังทดลอง CB2 receptor modulators ได้ทดลองพบว่ามีผลดีต่อการลดการอักเสบและลดการปวดทั้งแบบเรื้อรังและแบบเฉียบพลัน

Frontiers in Behave Neurosc. 2012;6

Mechanisms: Cannabinoids and pain control

- Inhibition of the release of the neurotransmitters and neuropeptides from presynaptic nerve endings.
- Modulation of postsynaptic neuron excitability.
- Activation of descending inhibitory pain pathways.
- Reduction of neural inflammation.

โรคนอนไม่หลับ (Insomnia)

The sleep-wake cycle mechanisms

- The sleep-wake cycle is regulated by two separate biological mechanisms: sleep-wake homeostasis and circadian rhythm.
- This two-process model was first posited by the Swiss sleep researcher Alexander Borbély in the early 1980s.
  1. Sleep-wake homeostasis (process S)
  2. The circadian process (process C)
- The first process causes a ***pressure*** to fall asleep, whilst the second dictates the ***daily rhythm*** of sleep.

The sleep-wake cycle mechanisms

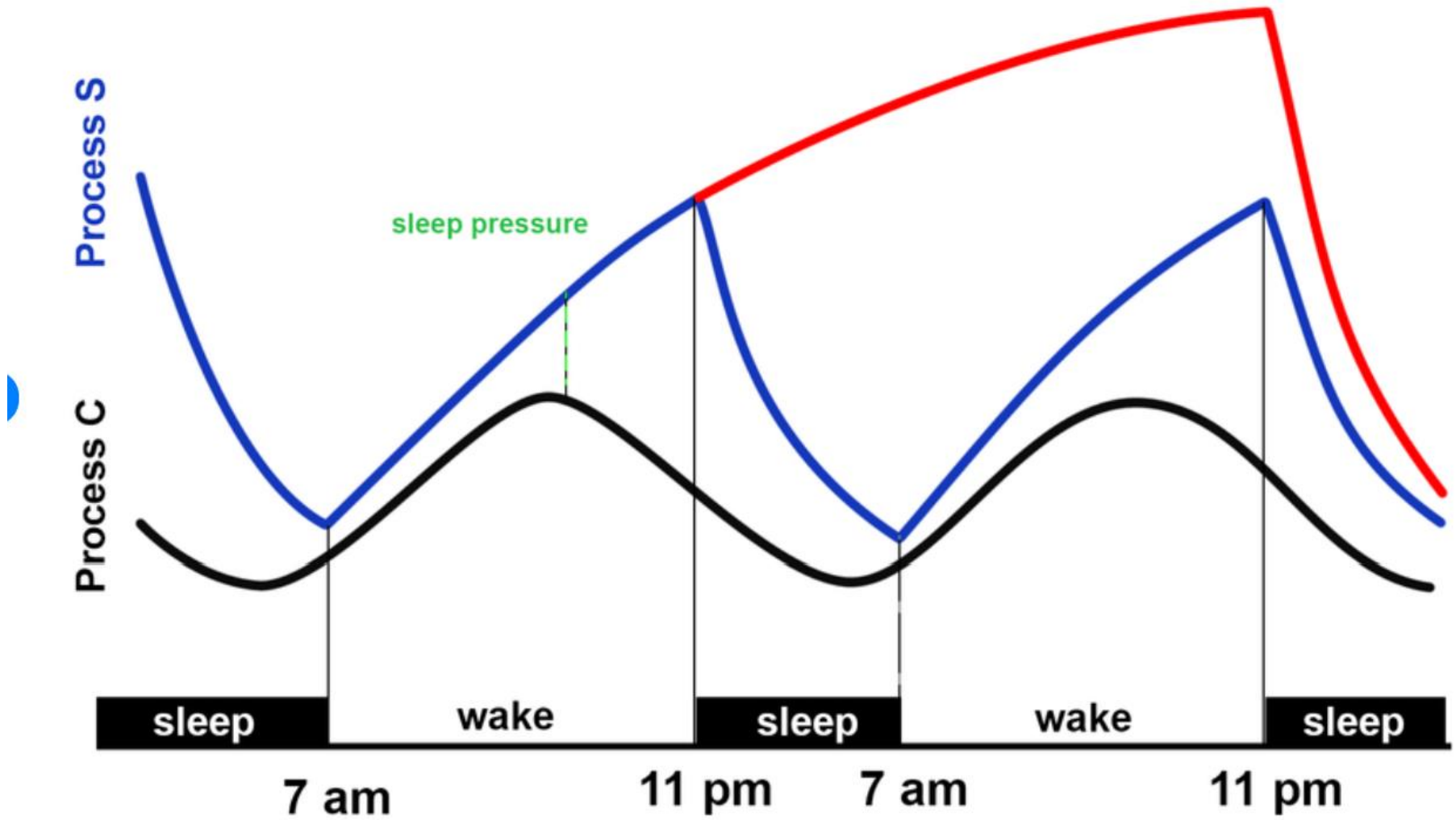
1. Sleep-wake homeostasis (process S)

- An accumulation of sleep-induced substances in the brain.
- It's an internal biochemical system.
- Generating the drive or need to sleep after a certain amount of time awake.

The sleep-wake cycle mechanisms

2. The circadian process (process C)

- Controls the timing of sleep and it coordinates the light-dark cycle of day and night.
- The circadian rhythm regulates body's sleep pattern, feeding pattern, core body temperature, brain wave activity, and hormone production.



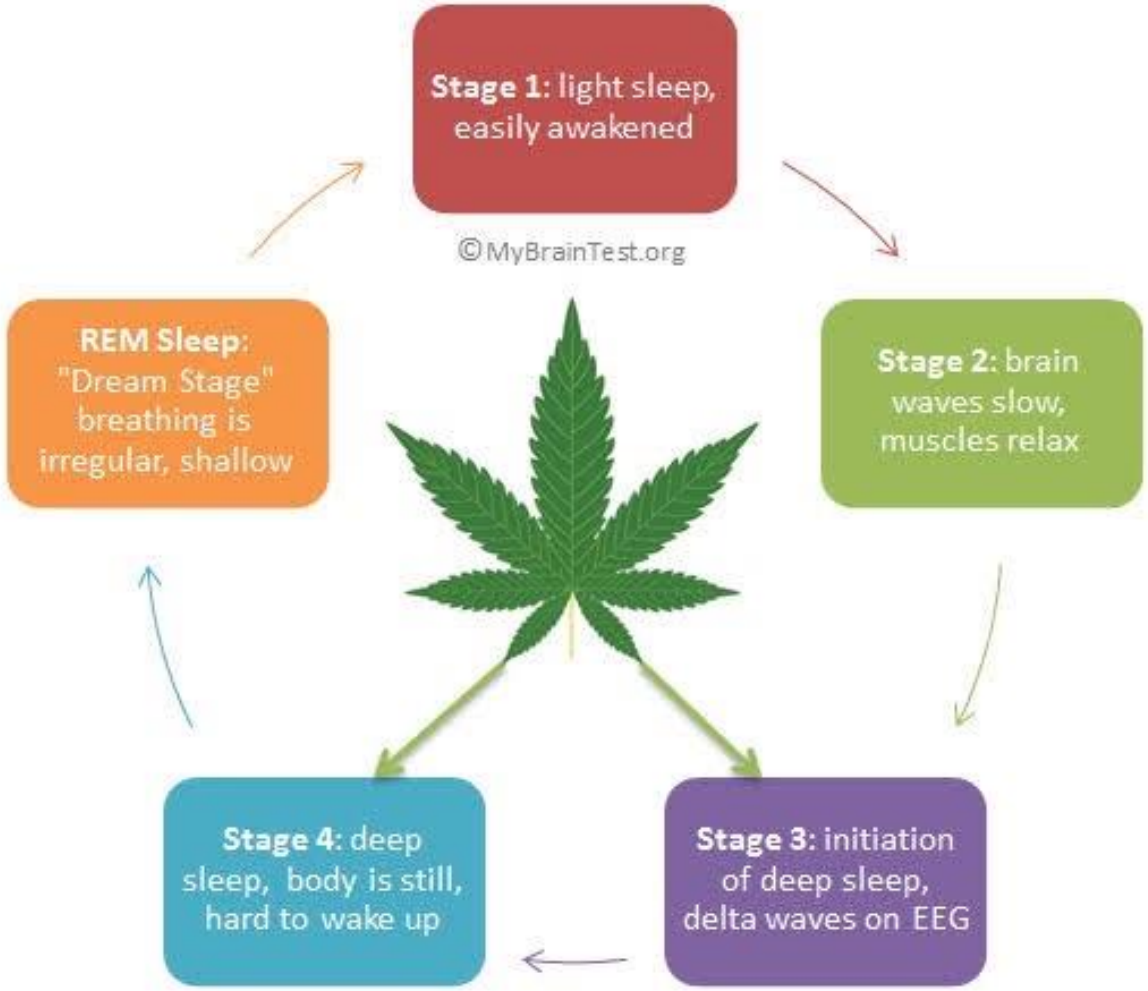
Amiya Patanaik, 2015

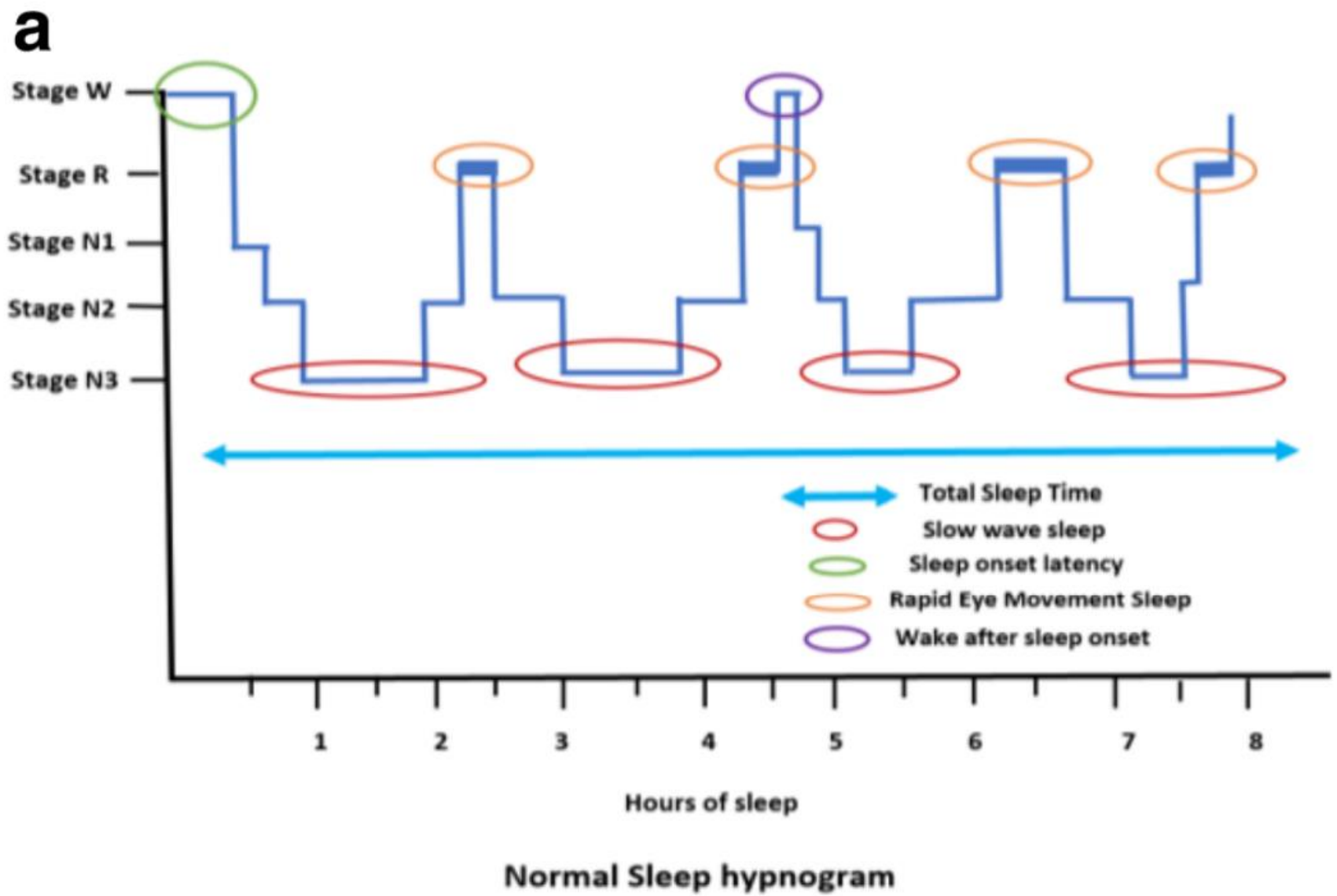
วงจรการนอนหลับ

- ลักษณะการนอนของมนุษย์แบ่งได้เป็น 2 ช่วง
  - ช่วงที่ 1 ช่วงหลับธรรมดา non-REM sleep คลื่นสมองเป็น slow wave แบ่งเป็น 3 ระยะ
    - ระยะที่ 1 (N1) หลับตื้น 5-10 นาที
    - ระยะที่ 2 (N2) หลับปานกลาง 20 นาที
    - ระยะที่ 3 (N3) หลับลึก 20 นาที
  - ช่วงที่ 2 ช่วงหลับฝัน REM sleep (มีการกรอกลูกตา) คลื่นสมองจะคล้ายภาวะตื่น ระยะนอนกรอกลูกตานี้เป็นการทำงานของสมองส่วน pons ใช้เวลาประมาณ 10 นาที

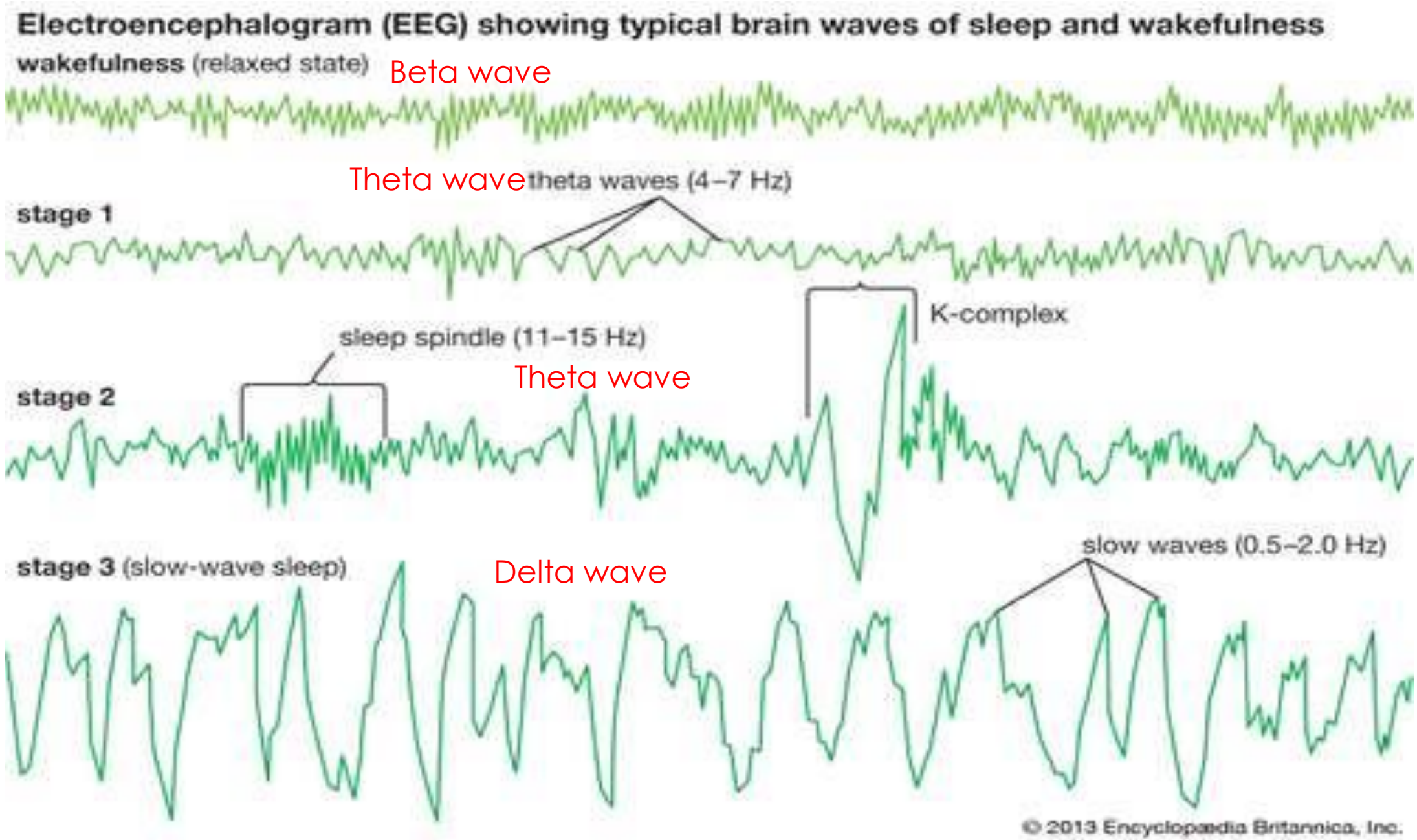
Insomnia

- ใน 1 รอบการนอน ประกอบด้วย non REM (1,2,3,2,1) ไป REM
- ใช้เวลาประมาณ 90 นาทีต่อรอบ
- เป็น non REM 80 นาที เป็น REM 10 นาที
- หนึ่งคืนจะมีจำนวนรอบประมาณ 3-6 รอบ
- ช่วงใกล้ตื่น จะเหลือเพียงขั้นที่ 1





Malvika Kaul, et al, Neurotherapeutics, 2021

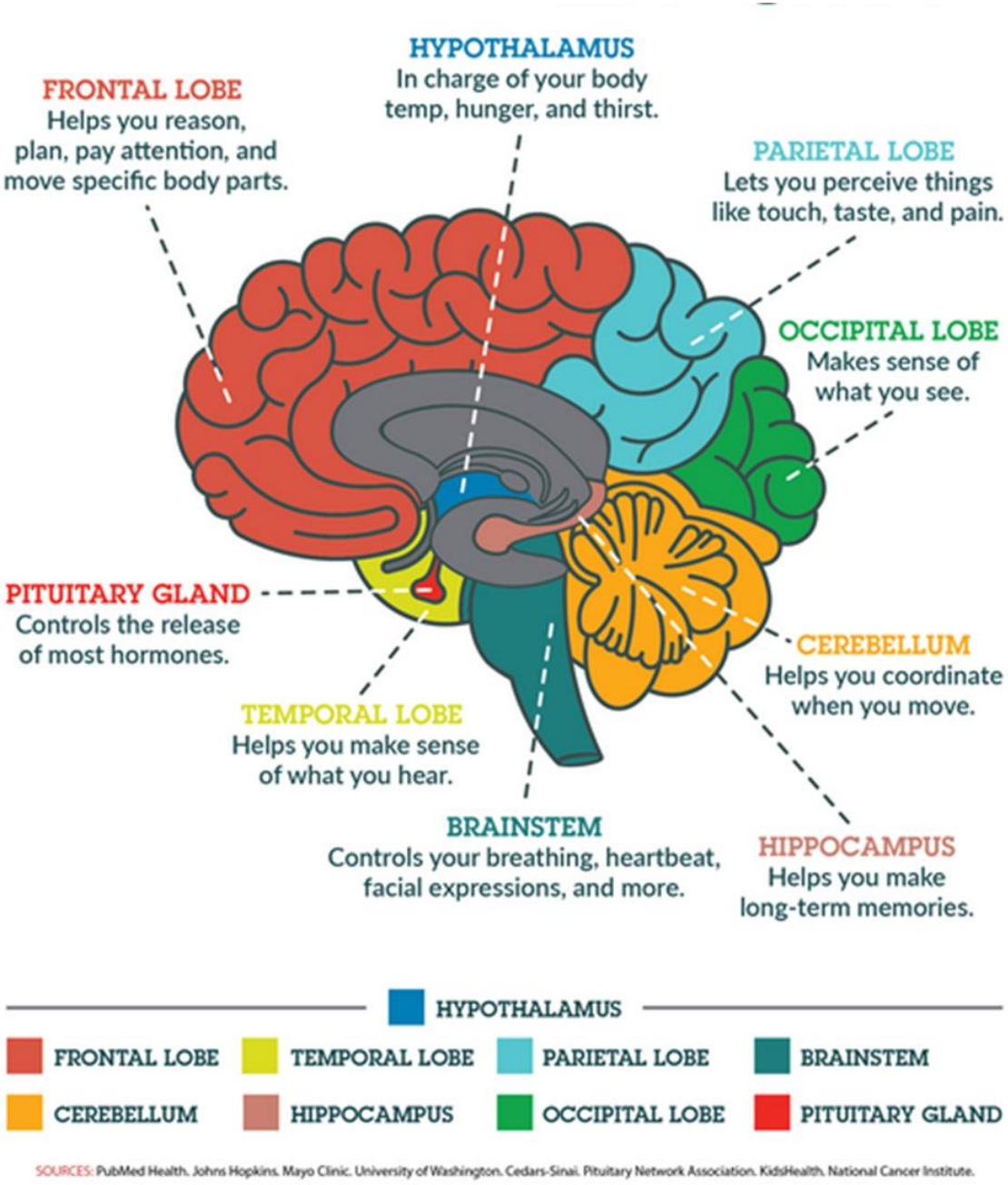

Electroencephalogram (EEG) showing typical brain waves of sleep and wakefulness
wakefulness (relaxed state)
Beta wave
Theta wave
theta waves (4–7 Hz)
stage 1
K-complex
sleep spindle (11–15 Hz)
Theta wave
stage 2
slow waves (0.5–2.0 Hz)
stage 3 (slow-wave sleep)
Delta wave
© 2013 Encyclopaedia Britannica, Inc.

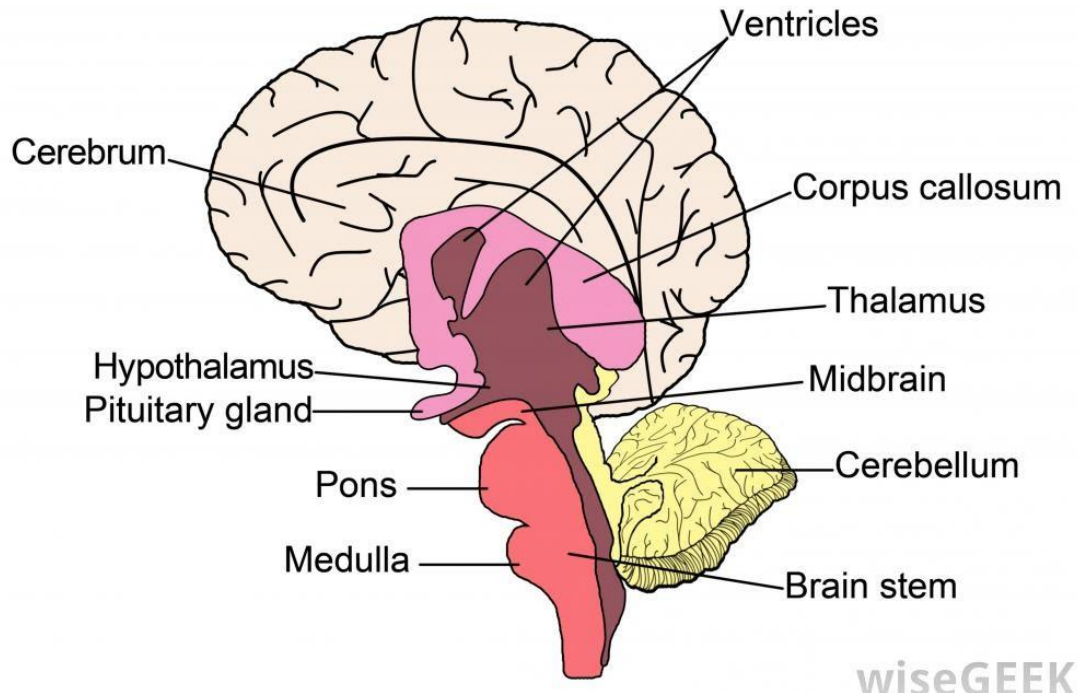
Brain Wave Frequencies

Type and Range		What it Does
Gamma Waves Higher than 30 Hz		While concentrating, focusing, and learning
Beta Waves 13 - 30 Hz		During most activities while awake
Alpha Waves 8 - 12.99 Hz		While relaxed or sleepy
Theta Waves 4 - 7.99 Hz		During stage 1 and 2 (light) sleep
Delta Waves 1 - 3.99 Hz		During stage 3 (deep) sleep

Brain regulation for sleep

- REM sleep is regulated by neurons present in the pons and hypothalamus.
- NREM sleep is regulated by neurons in the preoptic area (hypothalamus)
  - Sleep-promoting regions are primarily regulated by inhibitory neurotransmitters like gamma-aminobutyric acid (GABA) or galanin.
- Wakefulness is mediated primarily by neurons in the reticular formation (complex network of brainstem nuclei). These neurons send excitatory projections to areas of the thalamus, hypothalamus, and forebrain.
  - Cholinergic, monoaminergic, and the orexin/hypocretin neurotransmitters are primarily involved in promotion of wakefulness.


HYPOTHALAMUS
In charge of your body temp, hunger, and thirst.
FRONTAL LOBE
Helps you reason, plan, pay attention, and move specific body parts.
PARIETAL LOBE
Lets you perceive things like touch, taste, and pain.
OCCIPITAL LOBE
Makes sense of what you see.
PITUITARY GLAND
Controls the release of most hormones.
CEREBELLUM
Helps you coordinate when you move.
TEMPORAL LOBE
Helps you make sense of what you hear.
BRAINSTEM
Controls your breathing, heartbeat, facial expressions, and more.
HIPPOCAMPUS
Helps you make long-term memories.
HYPOTHALAMUS
FRONTAL LOBE
TEMPORAL LOBE
PARIETAL LOBE
BRAINSTEM
CEREBELLUM
HIPPOCAMPUS
OCCIPITAL LOBE
PITUITARY GLAND
SOURCES: PubMed Health. Johns Hopkins. Mayo Clinic. University of Washington. Cedars-Sinai. Pituitary Network Association. KidsHealth. National Cancer Institute.


Ventricles
Cerebrum
Corpus callosum
Thalamus
Hypothalamus
Midbrain
Pituitary gland
Cerebellum
Pons
Medulla
Brain stem

wiseGEEK

Brain regulation for sleep

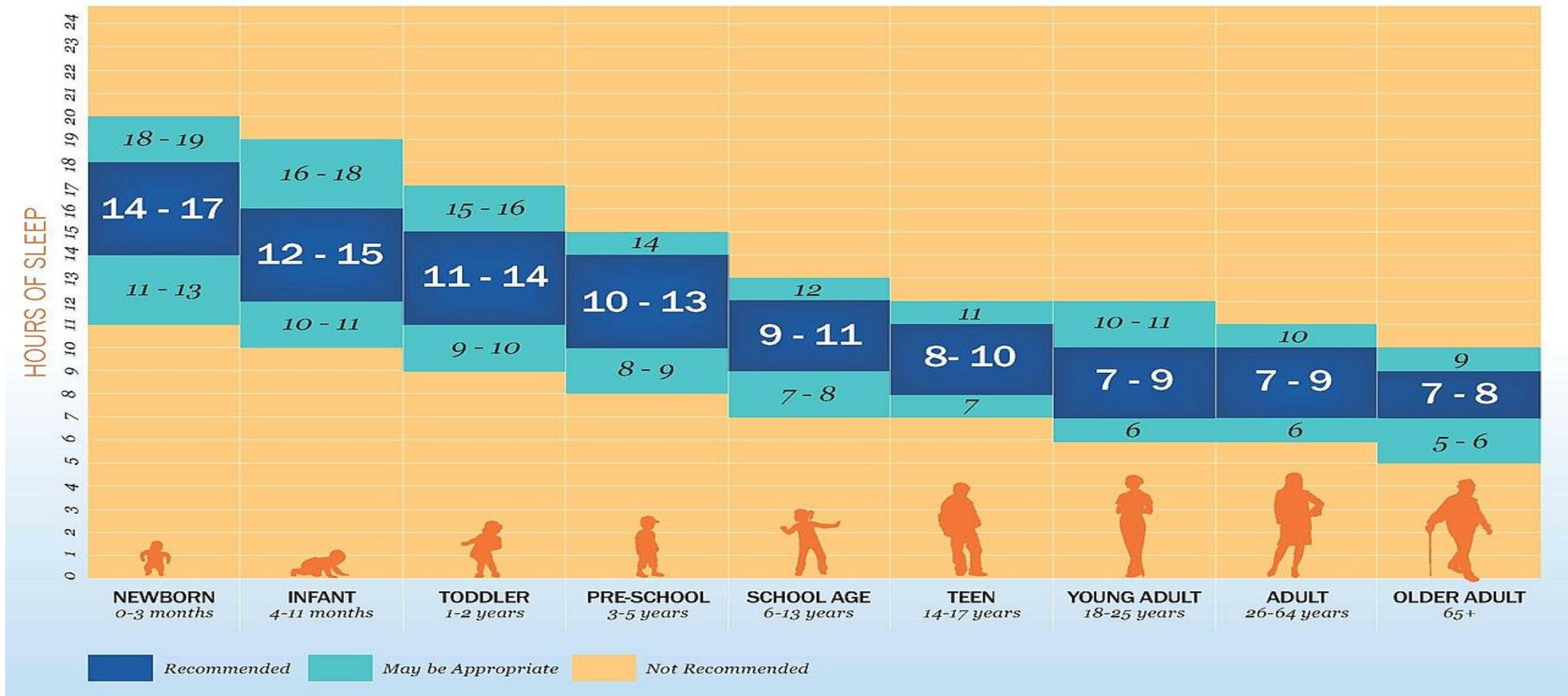
- การนอนและตื่นนอน (sleep-wake regulation) เกี่ยวข้องสมองส่วนที่เรียกว่า pons ซึ่งจะควบคุม REM sleep พบว่าระดับโปรตีน CB1 จะพบสูงสุดเมื่อเปิดไฟ
- แสดงถึงการทำงานร่วมกันระหว่าง pons กับ hypothalamus ในการควบคุมการนอนหลับ
- สำหรับเอนโดแคนนาบินอยด์ที่ limbic system, sensorimotor system เป็นการเรียนรู้พฤติกรรมเกี่ยวกับการนอน

Insomnia

- ถ้ามีอาการนอนไม่หลับ
  - จำนวนรอบของการนอนจะสั้นลง
  - ระยะหลับลึก N3 และ REM จะยิ่งสั้นเข้า หรือสมรรถภาพการนอนน้อยกว่า 85%

NATIONAL SLEEP FOUNDATION

SLEEP DURATION RECOMMENDATIONS



Sleep-related breathing disorders:
• OSA
• Central SAS
• Sleep related hypoventilation disorders
Insomnia:
• Chronic
• Short term
• Other
Parasomnias:
•NREM
•REM
•Other
SLEEP DISORDERS
Sleep-related-movement disorders:
•Restless legs syndrome
•Sleep related rhytmic movement disorders
Circadian rhytm sleep-wake disorders:
• JET LAG
Central disorders of hypersomnolence:
• Narcolepsy
• Hypersomnia
Other sleep disorders

Harvard Health Publishing
HARVARD MEDICAL SCHOOL

SLEEP

How sleep deprivation can cause inflammation

January 11, 2022

Privacy - Terms

What is the relationship between sleep and inflammation?

- Sleep deprivation is associated with markers of inflammation,
- such as increases in inflammatory molecules—including cytokines, interleukin-6, C-reactive protein (a marker of inflammation that's elevated in people at risk for heart disease and diabetes), and others—
- among people who weren't sleeping well.
- Jan 11, 2565 BE

www.nature.com

nature reviews immunology | Search | Log in

Content | About | Publish

Review Article | Published: 09 July 2019

Sleep and inflammation: partners in sickness and in health

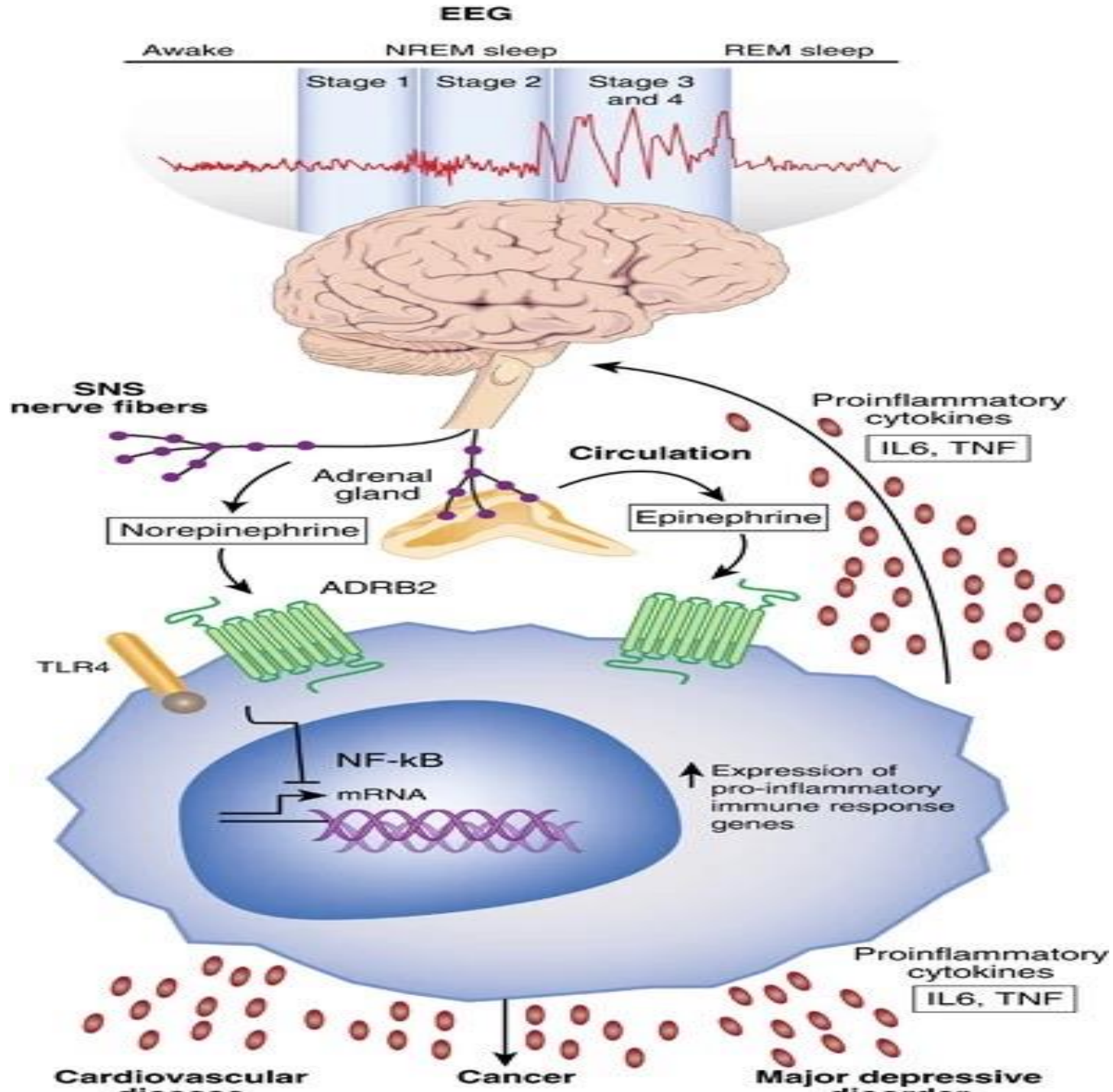
Michael R. Irwin

Nature Reviews Immunology **19**, 702–715 (2019) | Cite this article

19k Accesses | **316** Citations | **496** Altmetric | Metrics

Abstract

The discovery of reciprocal connections between the central nervous system, sleep and the immune system has shown that sleep enhances immune defences and that afferent signals from immune cells promote sleep. One mechanism by which sleep is proposed to provide a survival



Insomnia

สาเหตุการนอนไม่หลับ

- ปัญหาสิ่งแวดล้อม
- อาการเจ็บป่วย อาการปวด
- ความเครียดวิตกกังวล
- แอลกอฮอล์ กาแฟ บุหรี่ คาเฟอิน
- หิวเกินไป อิ่มเกินไป
- นอนละเมอ ฝันร้าย จนนอนไม่หลับ
- หน้าที่ต้องทำงานเป็นกะเป็นเวร สลับเปลี่ยนตลอดเวลา

Insomnia

แนวทางปฏิบัติการนอน

- กำหนดเวลานอนให้มีระยะเวลาเพียงพอ เป็นเวลาสม่ำเสมอ
- งีบหลับกลางวันไม่เกิน 45 นาที ถ้าเป็นโรคนอนไม่หลับอย่าหลับกลางวัน
- หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ที่มากเกินไป 4 ชั่วโมงก่อนเข้านอน ไม่สูบบุหรี่ก่อนนอน
- หลีกเลี่ยงเครื่องดื่มคาเฟอิน 6 ชั่วโมงก่อนเข้านอน (กาแฟ ชา)
- หลีกเลี่ยงอาหารมื้อหนัก รสเผ็ด หวาน ก่อนเข้านอน 4 ชั่วโมง

Insomnia

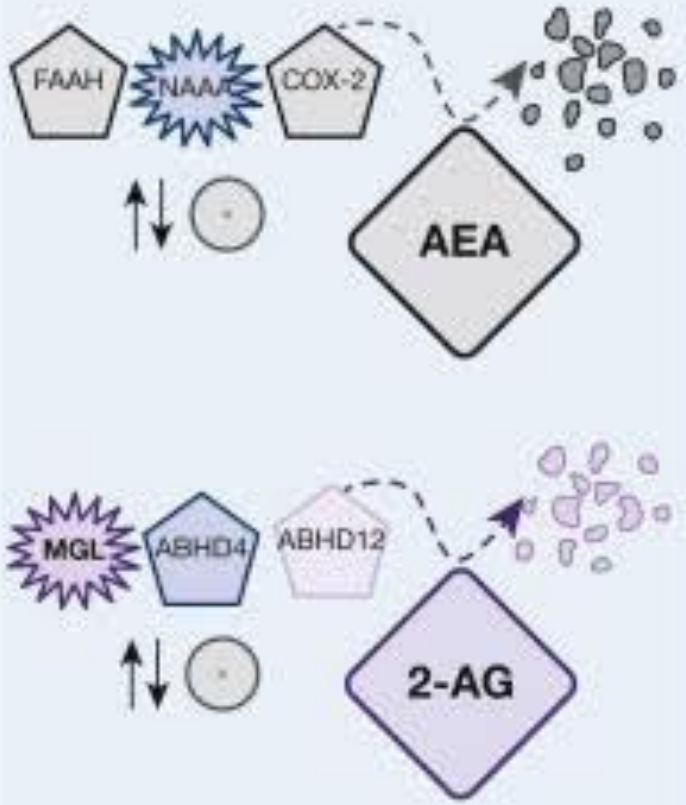
- ออกกำลังกายสม่ำเสมอ แต่ไม่ควรออกกำลังกายก่อนนอน 2 ชั่วโมง
- เตียงนอนควรเป็นเตียงนอนสบาย
- อุณหภูมิห้องให้พอเหมาะ ไม่เย็นไม่ร้อน ระบายอากาศได้ดี
- ห้องนอนไม่ควรมีแสงเล็ดลอด ไม่ควรมีเสียงดัง
- ไม่ควรใช้เตียงในการอ่านหนังสือ กินขนม
- หลีกเลี่ยงแสงเข้าตาก่อนนอน 1-2 ชั่วโมง เช่น ดูโทรทัศน์ เล่นโทรศัพท์ ใช้คอมพิวเตอร์

Cannabinoids and insomnia

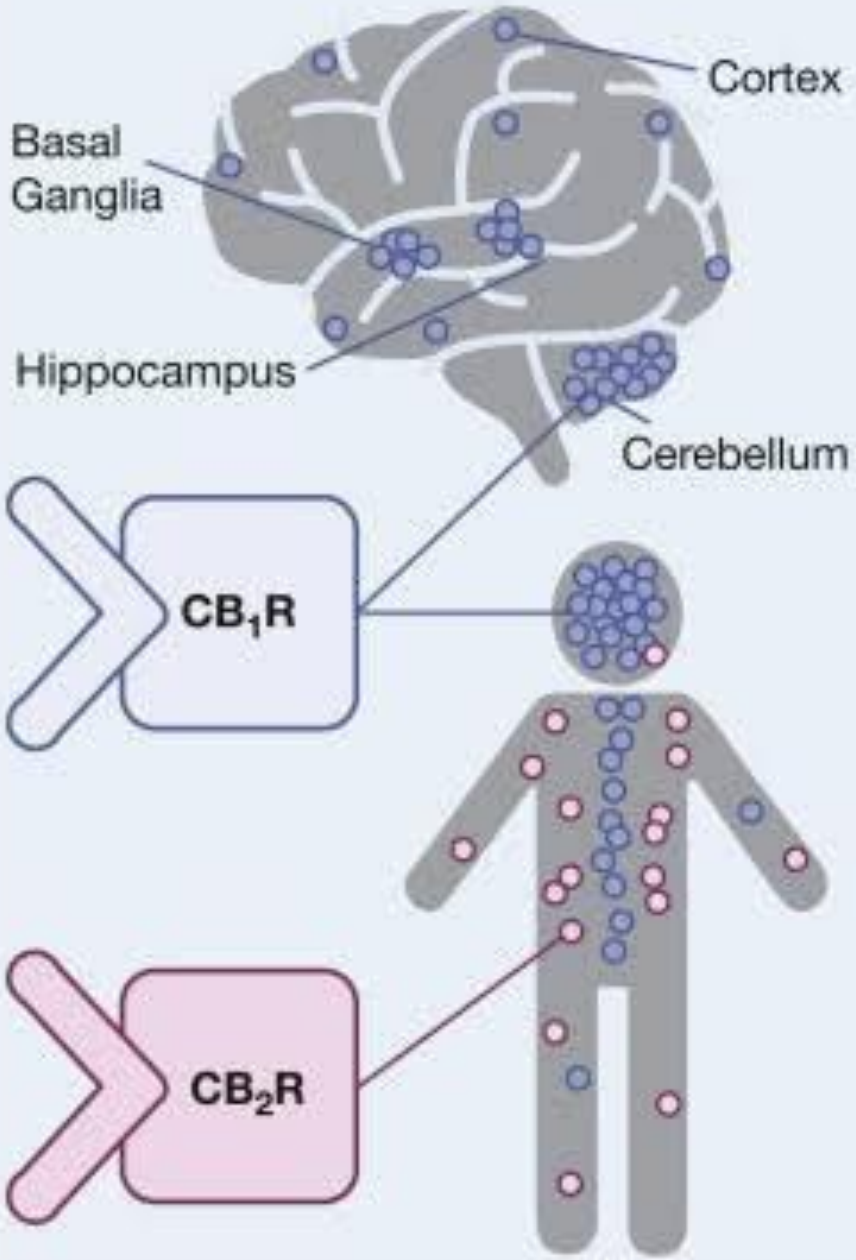
- สารเอนโดแคนนาบินอยด์เป็นตัวช่วยควบคุมการนอนหลับและการตื่นนอน (sleep-wake cycling)
- ระดับ AEA ในเลือดจะสูงสุดตอนตื่นนอน และต่ำสุดตอนใกล้จะนอน คนที่มีปัญหาเรื่องการนอน จะมีการเปลี่ยนแปลงและไม่เป็นรูปแบบนี้
- การทดลองในหนูแรทพบว่า เมื่อมีแสงไฟ ระดับ AEA จะต่ำ หนูนอนหลับมากขึ้น และเมื่ออยู่ในความมืด ระดับ AEA จะสูงขึ้น และหนูจะรู้ตัวตื่นมากกว่า

Cannabinoids; for example:

Endocannabinoids; for example:



Cannabinoid receptors[a]



Relevant Observations

- ↓ **AEA** serum concentration prior to sleep; ↑ **AEA** serum concentration upon wake
- Systemic administration of **AEA** ↑ **sleep;**
- Sleep-inducing effects of AEA are blocked by **CB_1R** antagonist/inverse agonist SR141716A
- ↓ **2-AG** serum concentration mid-sleep; ↑ **2-AG** serum concentration mid-afternoon
- Experimental sleep deprivation ↑ **2-AG** levels
- Administration of **2-AG** into lateral hypothalamus ↑ **REM** sleep

Cannabinoids and insomnia

- AEA ออกฤทธิ์ที่ pedunculopontine tegmental nucleus (PPTg) ซึ่งอยู่ที่ hindbrain region เป็นตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการนอน
- AEA เพิ่ม adenosine ที่ forebrain สารนี้ควบคุมการนอนหลับ (wake-sleep transition)
- การฉีดสาร 2-AG เข้าที่ hypothalamus ของหนู ทำให้เพิ่ม REM sleep
- การฉีดสาร AEA เข้า hippocampus ทำให้เพิ่ม REM sleep

Cannabinoids and insomnia

- การวิจัยในสัตว์และมนุษย์รู้ว่าสาร THC มีฤทธิ์ทำให้ง่วง
- Acute exposure ทำให้เพิ่ม slow wave sleep และลด REM sleep
- รายงานต่างประเทศพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 1000 คนจากจำนวนทั้งหมด 1500 คน ใช้ยากัญชาแล้วมีอาการนอนหลับดีขึ้น สามารถหยุดใช้ยานอนหลับของแพทย์แผนปัจจุบันได้
- CBD เมื่อใช้ระยะยาว (long term > 1 month) จะช่วยเรื่องการนอนหลับ การสูดดมสามารถทำให้ผู้สูบ CBD หลับได้ดีขึ้น
- รายงานการวิจัยพบว่า THC+CBD (Sativex®) ช่วยให้การนอนหลับดีขึ้นเช่นกัน

Cannabinoids and insomnia

- แต่การฉีด FAAH inhibitor เพิ่ม AEA ทำให้ตื่นมากขึ้น รายงานสรุปว่ายังมีข้อขัดแย้งกันมากในการพิสูจน์ด้วยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ FAAH
- แต่การเพิ่ม 2-AG ด้วยการฉีด MAGL inhibitor สามารถเพิ่มการนอนหลับลึกได้ ซึ่งรายงานระบุสรุปว่า 2-AG สามารถเพิ่มการนอนหลับได้ โดยการทำงานของ 2-AG ของสมองบางตำแหน่งทำให้นอนหลับได้ดี
- สรุปว่า เอนโดแคนนาบินอยด์ช่วยให้ระยะต่าง ๆ ของการนอนหลับมีความคงที่ (stability) ทำให้ระยะ slow wave sleep อยู่คงที่มากขึ้น

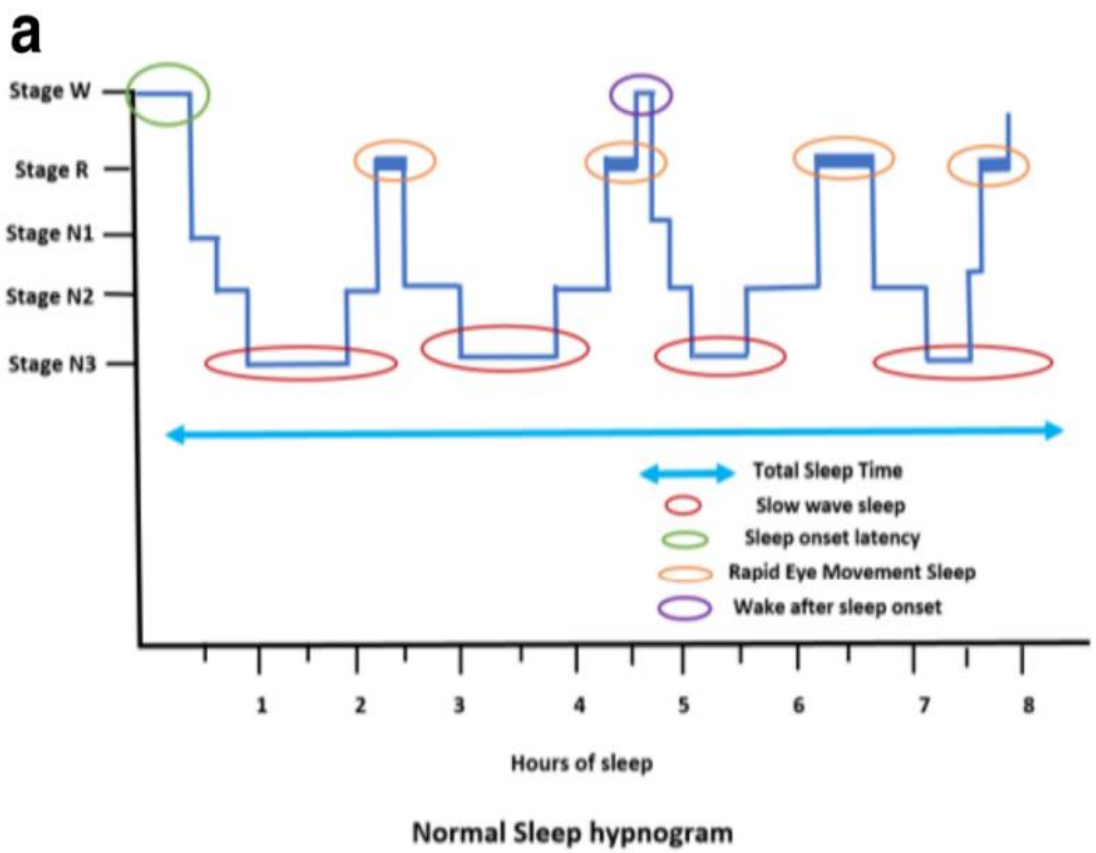
Cannabinoid, endocannabinoid and sleep. Frontiers Molec Neurosc. 2020;13:125

Take home message

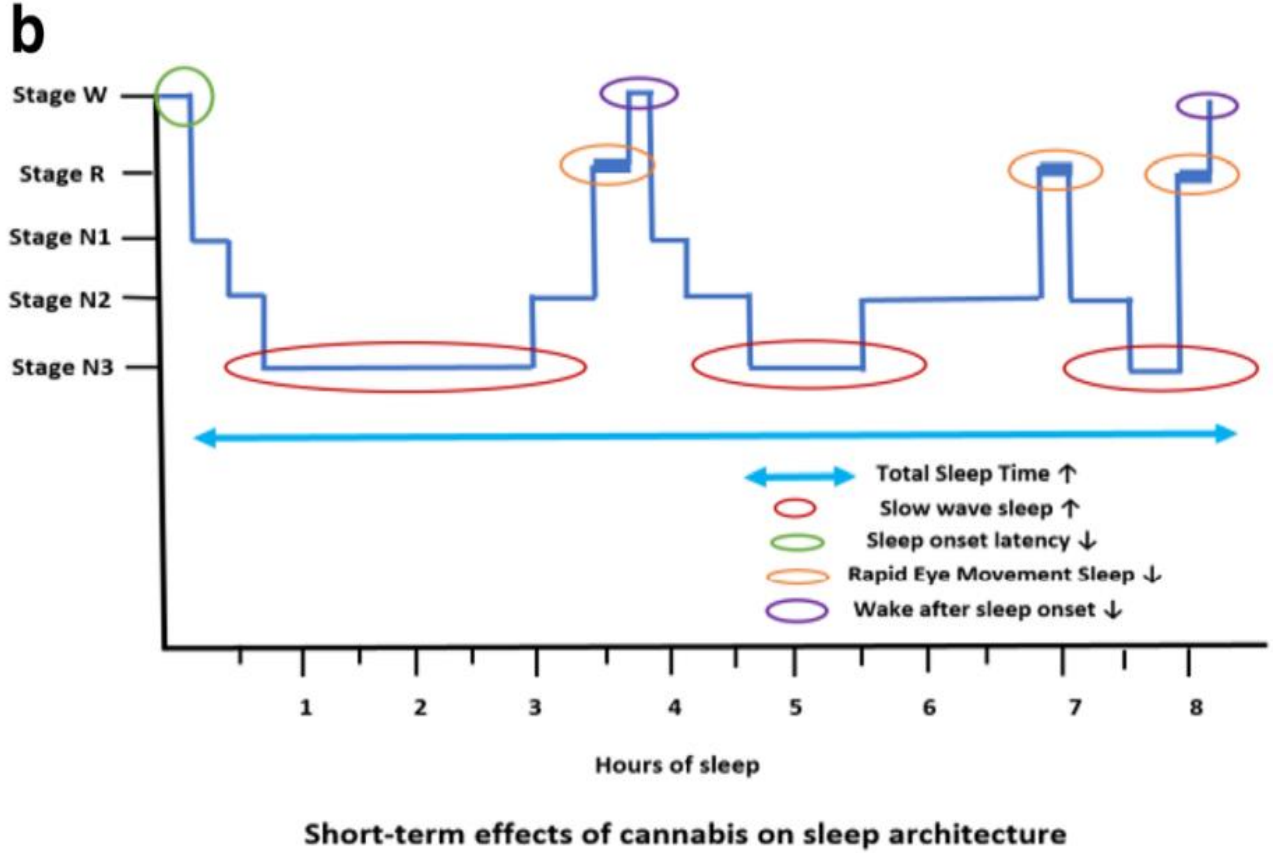
Mechanisms

- The sleep-promoting effects of cannabinoids might be due to their interactions with cannabinoid receptors in the brain.
- When cannabinoids bind to these receptors, they send messages to increase levels of sleep-promoting adenosine and suppress the brain's arousal system.
- Cannabinoids interact with neurotransmitter involving in sleep-wake cycle, e.g., serotonin (sleep promoting substance).

Effect of cannabis on sleep-wake cycle



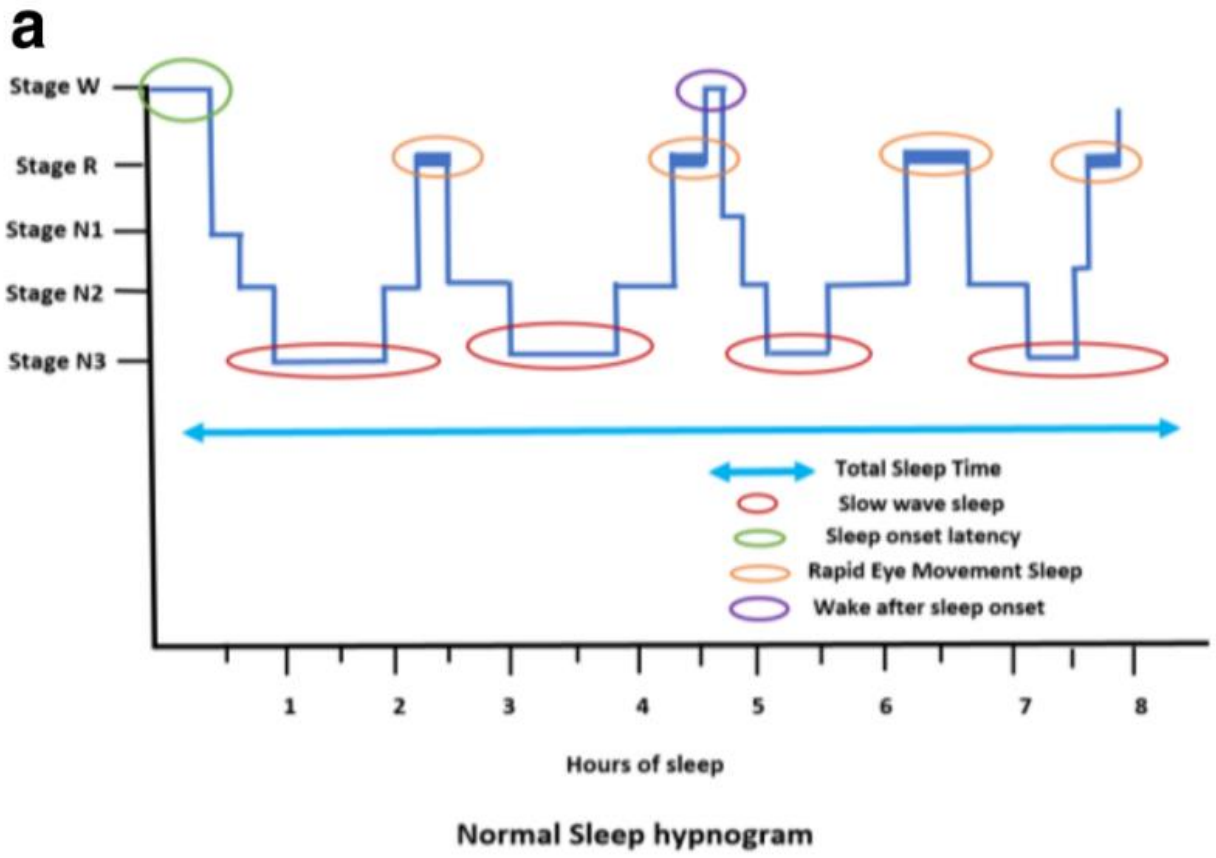
Normal Sleep hypnogram

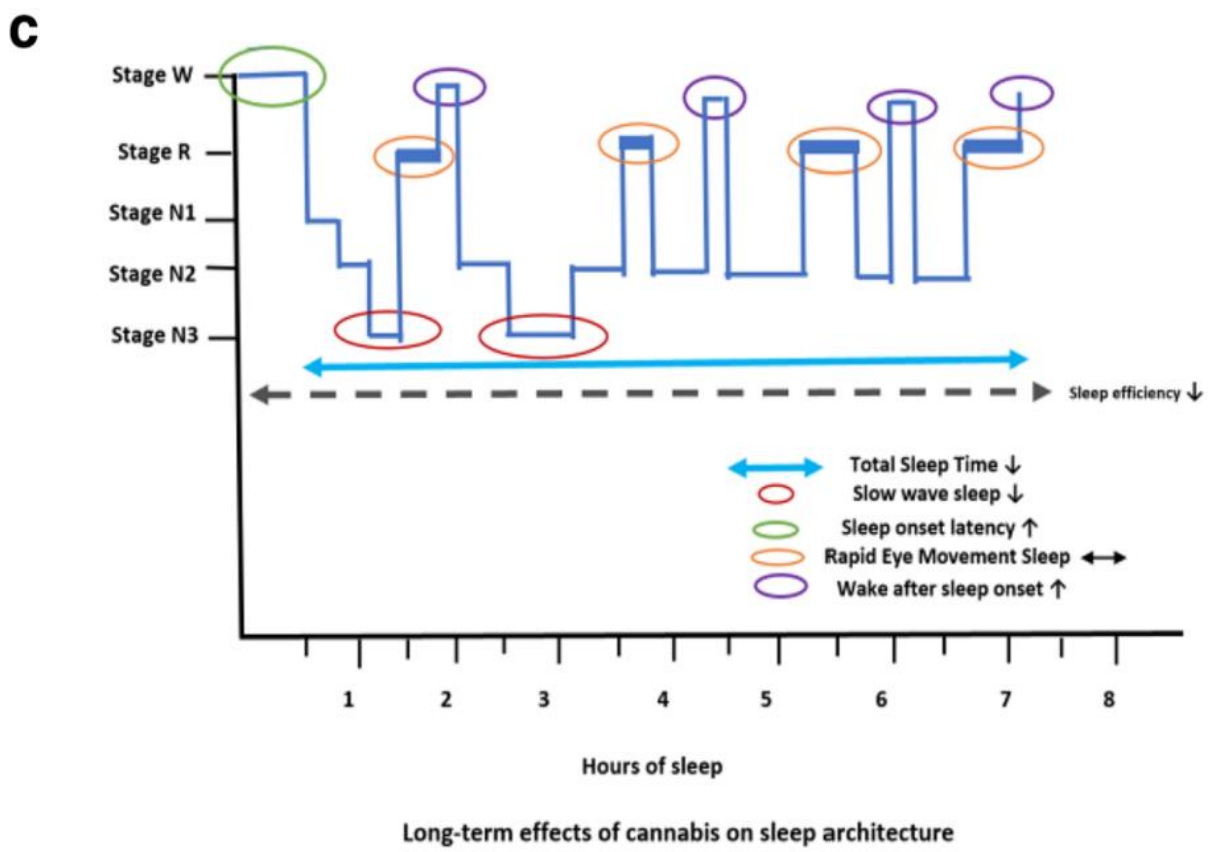


Short-term effects of cannabis on sleep architecture

Malvika Kaul, et al, Neurotherapeutics, 2021

Effect of cannabis on sleep-wake cycle





Malvika Kaul, et al, Neurotherapeutics, 2021

Review Article

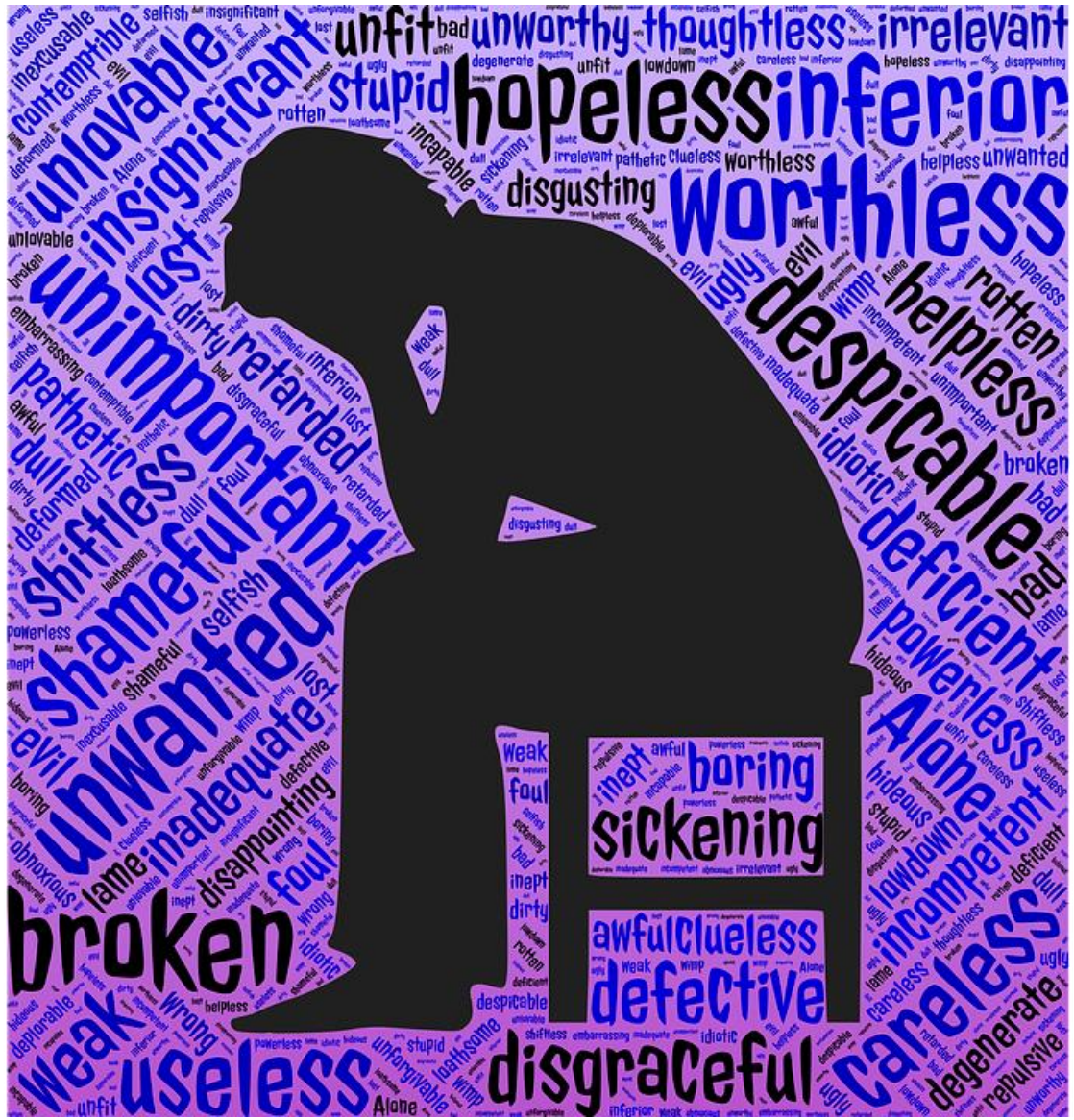
The Role of Cannabis and The Endocannabinoid System in Sleep Regulation and Cognition: A Review of Human and Animal Studies

Alannah Miranda, Elizabeth Peek, Sonia Ancoli-Israel, Jared W. Young, William Perry & Arpi Minassian

Published online: 03 Jul 2023

Download citation https://doi.org/10.1080/15402002.2023.2232497 Check for updates

THC alone decreased cognitive performance and increased daytime sleepiness, whereas CBD alone had no effect on sleep or cognition.


hopeless
inferior
worthless
unimportant
despicable
shameful
unwanted
broken
useless
disgraceful
careless
Alone
powerless
deficient
helpless
unlovable
insignificant
unfit
unworthy
thoughtless
irrelevant
stupid
lost
retarded
pathetic
dull
deformed
shiftless
inadequate
foul
lame
disappointing
defective
awful
Clueless
boring
sickening
inept
weak
dirty
foul
incompetent
lowdown
degenerate
repulsive
rotten
disgusting
ugly
evil
wimp
idiotic
bad
broken
hideous
stupid
Wrong
loathsome
unforgivable
contemptible
inexcusable
useless
selfish
shameful
powerless
Alone

Depression

- WHO reported the 25% of European population suffers from anxiety and depressive disorders. (Year 2015 about 15%)

สังคม 23 ก.พ. 66 10:43 5,530

กรมสุขภาพจิต เผยคนไทยเครียดป่วยจิตเพิ่ม-ซึมเศร้าเพิ่ม 1-2% สถิติปี 2564 คนไทยอายุ 15 ปีขึ้นไป ป่วยเป็นโรคซึมเศร้าถึง 1.5 ล้านคนสอดคล้องผลการศึกษาของ WHO ชี้ ปี 2572 โรคซึมเศร้าอันดับ 2 ทะยานภาระโรคระดับโลก

Depression

- เป็นกลุ่มอาการผิดปกติทางอารมณ์ เช่น อารมณ์ซึมเศร้า ความรู้สึกเบื่อหน่าย หดหู่ ร่วมกับความรู้สึกท้อแท้สิ้นหวัง เซื่องซึม หม่นหมอง เศร้าโศก ขาดสมาธิ
- อาการทางกาย เคลื่อนไหวช้า เบื่ออาหาร นอนไม่หลับ
- อาการน้อย อาจมีเพียงรู้สึกหงุดหงิด ร้องไห้
- ถ้าอาการรุนแรงจะส่งผลกระทบต่อกิจวัตรประจำวัน
- According to the World Health Organization, “depression is a leading cause of disability worldwide”

Depression

Mechanisms of depression- multifactorial disease

- 1. พันธุกรรม จากการพบโรคเดียวกันในฝาแฝดแท้ (Hereditary)
- 2. เกิดจากความไม่สมดุลของ neurotransmitters และระบบของสมอง และ neuroinflammation
- 3. เกิดจากหลั่งฮอร์โมนผิดปกติ

1. Depression and genes

- Polymorphisms of *CNR1* gene (CB1 receptor gene) สัมพันธ์กับ depression ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน
- Polymorphism of *CNR1* gene และ *CNR2* gene สัมพันธ์กับโรค major depression กับ bipolar disorder
- Polymorphism of serotonergic genes

2. Depression and neurotransmitters (monoamine)

- Deficiency of serotonin (5-HT) can lead to depression, and anxiety.
- Norepinephrine (NE) depletion associated with MDD.
- Patients with depression have a decrease level of dopamine (DA).
- Numerous studies have demonstrated that MDD patients have defects in GABA function.
- In summary, the evidence is very strong that dysregulation of NE, DA, and 5-HT signaling contributes to MDD development and symptom expression.

Endocannabinoid and depression formation

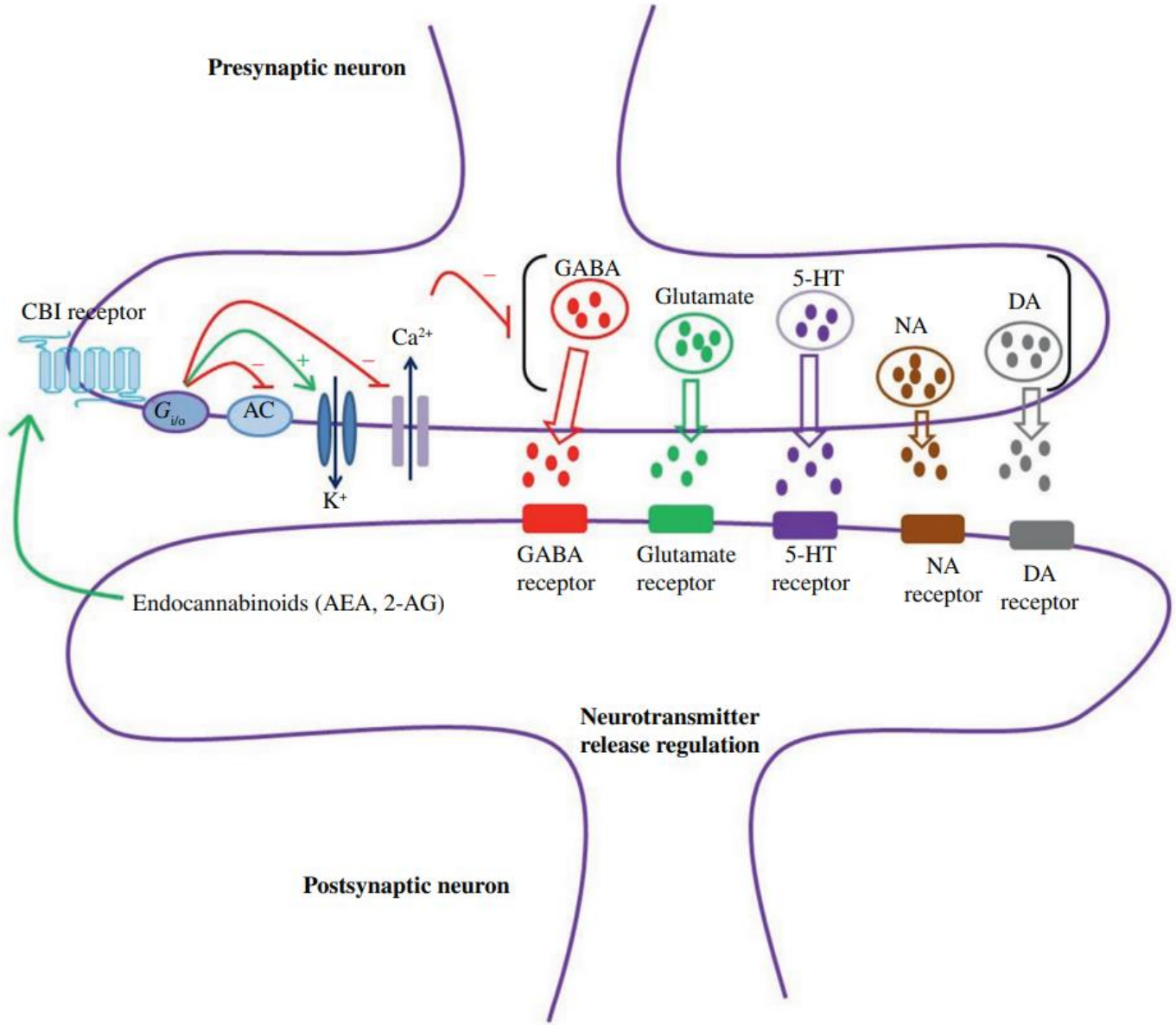
- Animal experiments has shown CB1 receptor as mood regulator.
- CB1 receptor signaling pathway impairment increases the risk of depression.
- Reduction of AEA and 2-AG can be found in patients with depression.
- The CB1 receptors are abundant in the central nervous system (CNS), particularly in the hippocampus, prefrontal cortex, basal ganglia, cerebellum, amygdala, spinal cord, and mesolimbic nuclei.

Endocannabinoid system and depression

Table 5.1 Schematic representation of the changes of the endocannabinoid system (ECS) elements in clinical studies of depression

ECS elements	Sex (number of cases)	Diagnosis	Tissue sample[a]	Molecular readout	References
CB1	♂♀ ($n=10$)	Major depression	dlPFC	↑ density	[71]
	♂♀ ($n=11$)	Alcohol dependence	dlPFC/occipital cortex	↑ density (dlPFC)	[75]
	♂♀ ($n=15$)	Major depression	Anterior-cingulate cortex	↓ density	[72]
AEA	♂♀ ($n=11$)	Alcohol dependence	dlPFC	↑ level	[75]
	♀ ($n=16$)	Major depression	Serum	No effect	[73]
	♀ ($n=12$)	Minor depression	Serum	↑ level	[73]
	♀ ($n=15$)	Major depression	Serum	↓ level	[74]
	♀ ($n=28$)	Major/Minor depression	Serum	↑ level	[76]
2-AG	♂♀ ($n=11$)	Alcohol dependence	dlPFC	↑ level	[75]
	♀ ($n=16$)	Major depression	Serum	↓ level	[73]
	♀ ($n=12$)	Minor depression	Serum	No effect	[73]
	♀ ($n=15$)	Major depression	Serum	↓ level	[74]
	♀ ($n=28$)	Major/Minor depression	Serum	↑ level	[76]

Cannabinoid and modulation of emotion. Springer. 2015


Presynaptic neuron
CBI receptor
$G_{i/o}$
AC
Ca^{2+}
K^+
GABA
Glutamate
5-HT
NA
DA
GABA receptor
Glutamate receptor
5-HT receptor
NA receptor
DA receptor
Endocannabinoids (AEA, 2-AG)
Neurotransmitter release regulation
Postsynaptic neuron

3. Depression and hormones

- Hypothalamic-pituitary-adrenal axis is triggered by stress, and finally increase glucocorticoid level by the adrenal cortex.
- Patients with depression, the HPA axis is overactive which resulted in changes in circadian rhythm, and elevated cortisol level.
- High cortisol level links to the severity of depression.

Depression

ทฤษฎีทางจิตวิทยา

- ทฤษฎีเกิดจากการสูญเสียบางอย่างสำคัญในชีวิต ทำให้ ego ถูกลดทอนลงหรือถูกทำลาย (psychoanalytic theory)
- ทฤษฎีเกิดจากความสิ้นหวังหรือยอมจำนนจากการเรียนรู้ เกิดจากการเจอสถานการณ์ที่แก้ไขด้วยตนเองไม่ได้และไม่สามารถขอความช่วยเหลือจากผู้อื่น (learned helplessness theory)
- ทฤษฎีด้านความคิดและการรับรู้ มองตัวเองในแง่ลบ (cognitive theory)

Symptoms of depression

- อารมณ์เศร้า หดหู่ ความรู้สึกตัวเองไร้ค่า ความรู้สึกผิด
- อารมณ์หงุดหงิดโมโหง่าย
- อารมณ์เบื่อและหมดความสนใจ
- เบื่ออาหาร
- นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย
- คิดช้า สมาธิเสีย
- ความรู้สึกอยากตาย ความวิตกกังวล
- ความผิดปกติทางร่างกาย เช่น ปวดท้อง ปวดหัว

แบ่งระดับความรุนแรงของโรคเป็น 3 ระดับ

ระดับรุนแรงน้อย

ระดับรุนแรงปานกลาง

ระดับรุนแรงมาก

Cannabinoids and mood

- การเสพกัญชาทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ได้
- จากงานวิจัยพบว่า การกระตุ้น CB1 receptor ทำให้ลดอาการซึมเศร้าลงได้ เพราะ CB1 อยู่หนาแน่นบริเวณสมองที่ควบคุมอารมณ์
- ในหนูเมาส์ที่ขาด CB1 receptor จะมีระดับฮอร์โมน corticosterone ลดลง และมีอาการซึมเศร้า เคลื่อนไหวช้า โดยเฉพาะการขาด CB1 ที่ปลายประสาท Glutamatergic neurons

Hippocampus,
amygdala,
Prefrontal cortex

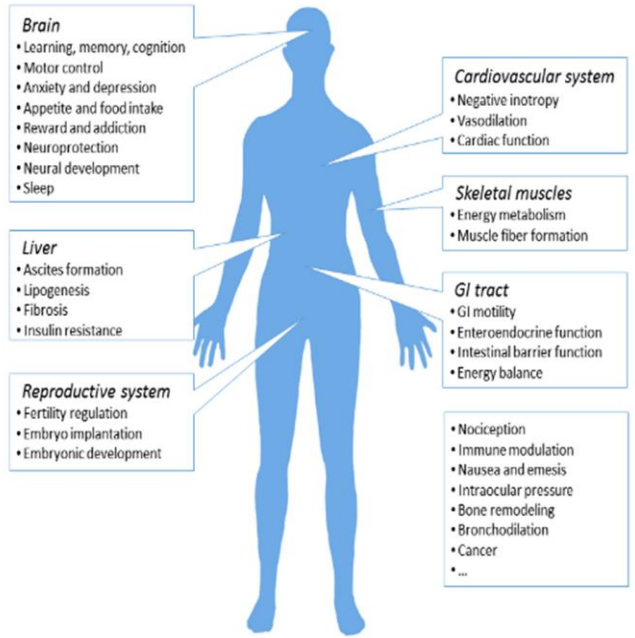


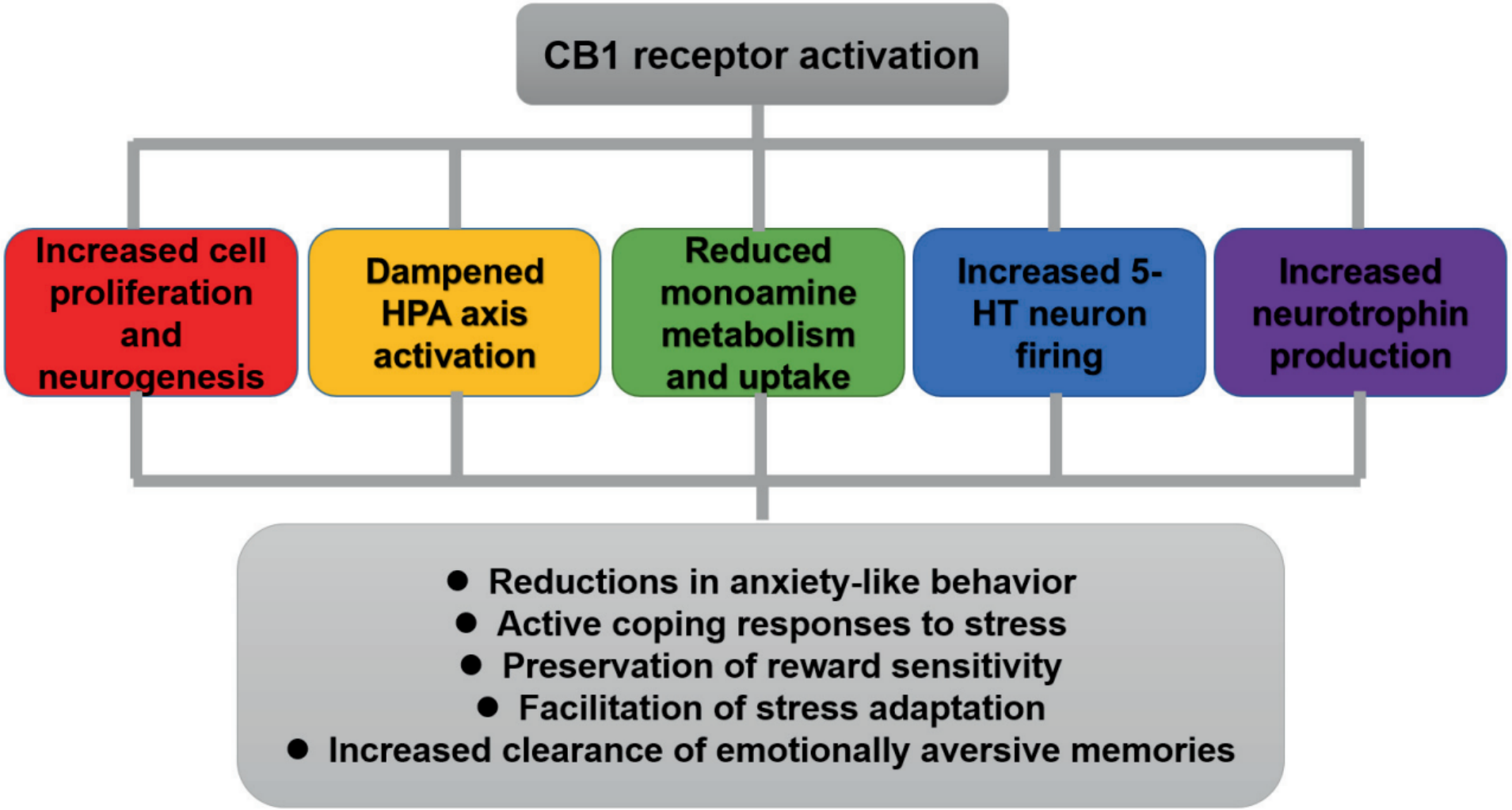
Figure 2. Major localization sites and associated functions of the CB1R in the human body. The majority of CB1Rs expressed in human body is found in the brain, where it is involved in various neurological activities. CB1Rs on the peripheral sites, although to a lesser extent, participates in the regulation of local tissue functions.

Cannabinoid and depressive disorders https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.09.058

Mechanisms of antidepressant effect of cannabinoids

- THC and endogenous cannabinoids AEA inhibit monoamine oxidase (MAO) activity, hence increasing the level of monoamine.
- Cannabinoids can inhibit reuptake of monoamine (5-HT, NE, DA).
- Promote monoamine transfer.
- Inhibit stress-induced HPA axis and reduce HPA axis activity.

Take home message



Cannabinoids and depression

Table I. Cannabinoid-based therapies to treat pain and depression.

Condition	Cannabinoid-based drug	Outcomes for pain	Outcomes for depression and anxiety
HIV	Marijuana	↓Muscle, nerve pain	↓Anxiety
Cancer	Nabilone	↓Pain score	↓Overall stress
Fibromyalgia	Nabilone	↓Pain	↓Anxiety
Offenders with psychiatric disorders	Nabilone	↓Pain	↓Post-traumatic stress disorder symptoms
Chronic central neuropathic pain	Δ^9-THC	↓Pain and pain intensity	↓Anxiety
Diabetic peripheral neuropathy	Sativex (Δ^9-THC, cannabidiol)	↓Pain	↑Quality of life

Δ^9-THC, Δ^9-tetrahydrocannabinol.

NEW RESEARCH

Check for updates

Cannabis Use Is Associated With Depression Severity and Suicidality in the National Comorbidity Survey–Adolescent Supplement

Jesse D. Hinckley, MD, PhD, Susan K. Mikulich-Gilbertson, PhD, Jian-Ping He, MS, Devika Bhatia, MD, Jarrod M. Ellingson, PhD, Brian Nguyenkhoa Vu, MD, Kathleen Ries Merikangas, PhD, Joseph T. Sakai, MD

Objective: To investigate the association of cannabis use with major depression and suicidal behavior in adolescence.

Method: Data are from the National Comorbidity Survey–Adolescent Supplement (N = 10,123), a nationally representative survey of adolescents aged 13 to 18 years. Weighted logistic regression and ordinal regression analyses of major depression and suicidal behavior outcomes were conducted on cannabis variables, incorporating sociodemographic characteristics.

Results: Adolescents with lifetime cannabis use have 2.07 times higher odds of mild/moderate (adjusted odds ratio [aOR]; 95% CI = 1.69, 2.53) and 3.32 times higher odds of severe major depressive disorder (MDD; aOR; 95% CI = 2.31, 4.75). Cannabis use (aOR 6.90, 95% CI = 4.67, 10.19) mild/moderate MDD (aOR 4.10, 95% CI = 2.82, 5.98), and severe MDD (aOR 13.97, 95% CI = 7.59, 25.70) were associated with higher odds of suicide attempt. Past 12-month cannabis use (aOR 3.70, 95% CI = 2.16, 6.32), mild/moderate major depressive episodes (MDE) (aOR 7.85, 95% CI = 3.59, 17.17), and severe MDE (aOR 36.36, 95% CI = 13.68, 96.64) were associated with higher odds of suicide attempt. The frequency of past 12-month cannabis use was associated with higher odds of suicide attempt and with MDE severity, with higher odds among individuals who use cannabis 3 or more days than among individuals who use cannabis less frequently, suggesting a dose effect. Among cannabis users, older age of onset of cannabis use was associated with lower odds of suicidal behaviors.

Conclusion: Cannabis use is associated with higher odds of depression and depression severity in adolescence. Furthermore, depression and cannabis use are independently associated with higher odds of suicide attempt.

Diversity & Inclusion Statement: We worked to ensure sex and gender balance in the recruitment of human participants. We worked to ensure race, ethnic, and/or other types of diversity in the recruitment of human participants. The author list of this paper includes contributors from the location and/or community where the research was conducted who participated in the data collection, design, analysis, and/or interpretation of the work. One or more of the authors of this paper self-identifies as a member of one or more historically underrepresented racial and/or ethnic groups in science. We actively worked to promote sex and gender balance in our author group. We actively worked to promote inclusion of historically underrepresented racial and/or ethnic groups in science in our author group.

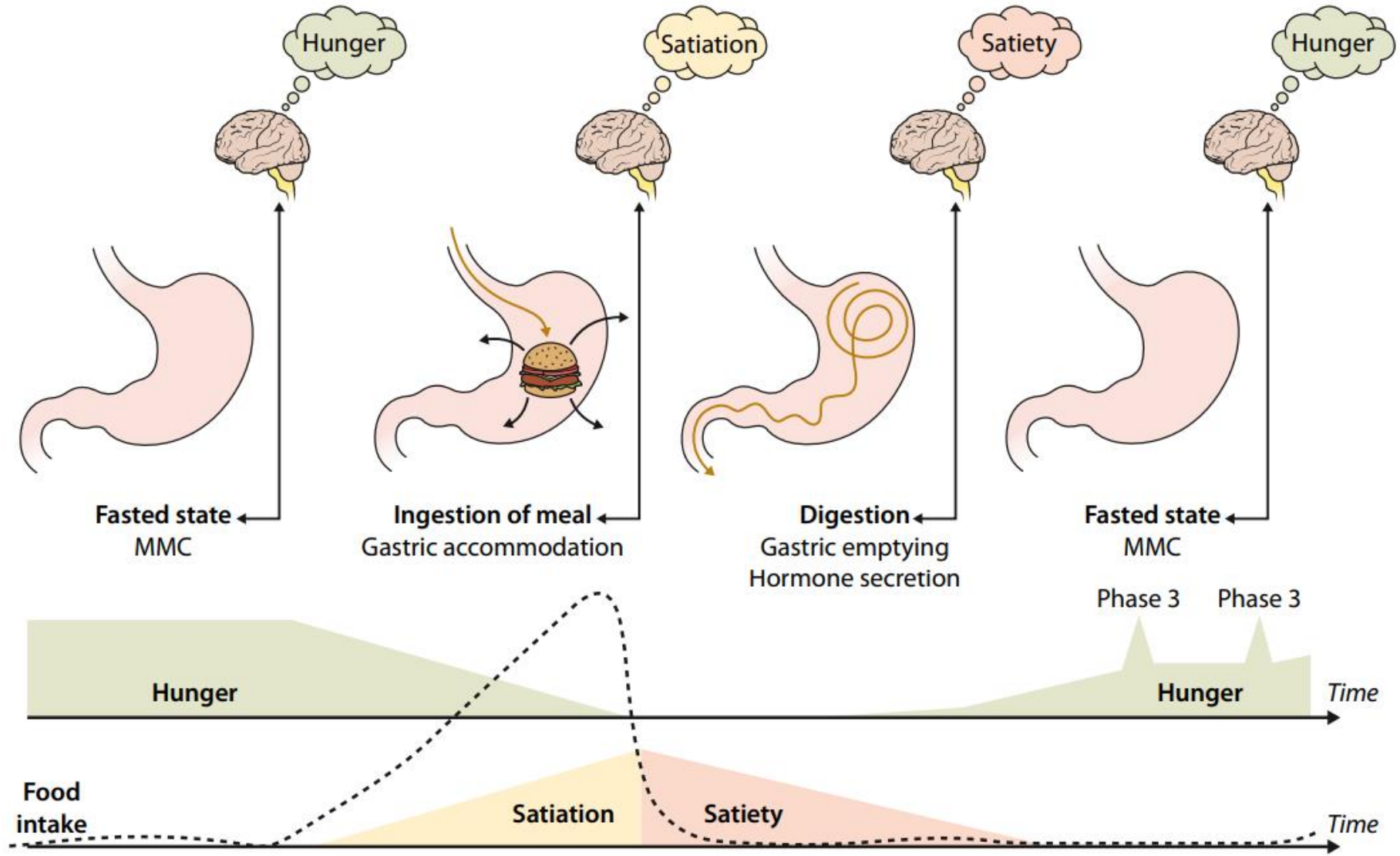
Key words: adolescence; cannabis; major depressive disorder; suicidal behavior; suicide attempt

JAACAP Open 2023;1(1):24-35.

Hunger effect

Cycle of hunger and satiation/satiety

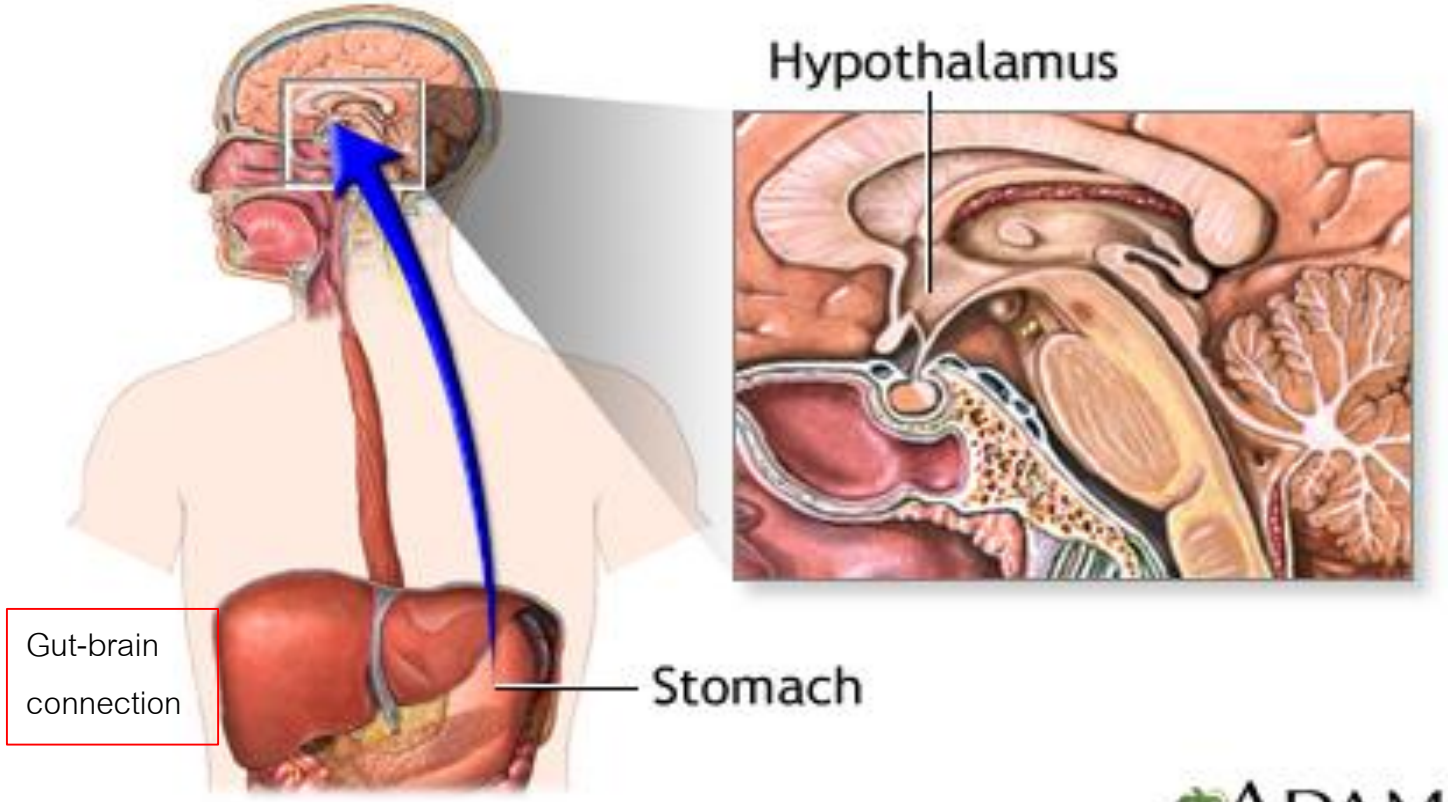
- Energy intake is regulated by simple mechanism
- Two anabolic stimuli: Control that a meal should be initiated.
  - Hunger: Represents a metabolic feeling since it expresses a general need for calorie.
  - Appetite: Results mainly from cognitive inputs, expresses the need for the specific food.
- Two catabolic stimuli: Control the a meal should be stopped.
  - Satiation, representing a ``physical'' feeling since it expresses the feeling of abdominal fullness that stops a meal.
  - Satiety, expressing the lack of any desire to start a new meal.


Hunger
Satiation
Satiety
Hunger
Fasted state
MMC
Ingestion of meal
Gastric accommodation
Digestion
Gastric emptying
Hormone secretion
Fasted state
MMC
Phase 3
Phase 3
Hunger
Hunger
Time
Food intake
Satiation
Satiety
Time

- The center controlling these basic-related stimuli mainly are located in the brain, principally in the hypothalamus.
  - By directly sensing the presence of the nutrients in the blood stream receiving inputs from the periphery.
- A complex series of biochemical interactions between the brain and the peripheral organs (oronasal, gut, liver, adipose tissue)
- Monoamines, neuropeptides, and cytokines produced in the brain and the gastrointestinal (GI) tract during a meal can directly or indirectly activate vagal afferents and mediate many of the nutrients' effects on appetite, gut functions, anabolism, and catabolism.

Hunger center in brain

When you eat, it takes time for nerves in the upper digestive tract to signal the hunger center in the hypothalamus to temporarily "turn off"



Gut-brain connection

Peripheral signals

- Adiposity signals: Leptin and insulin activate catabolic circuits.
- GI tract signals: Produce number of peptides in response to feeding and fasting, including mechanoreceptor.
  - Ghrelin stimulates food intake. (stomach)
  - Cholecystokinin exerts catabolic effect. (duodenum)
- Metabolic signals: Fatty acid oxidation, hepatic metabolism, nutrients related signals.

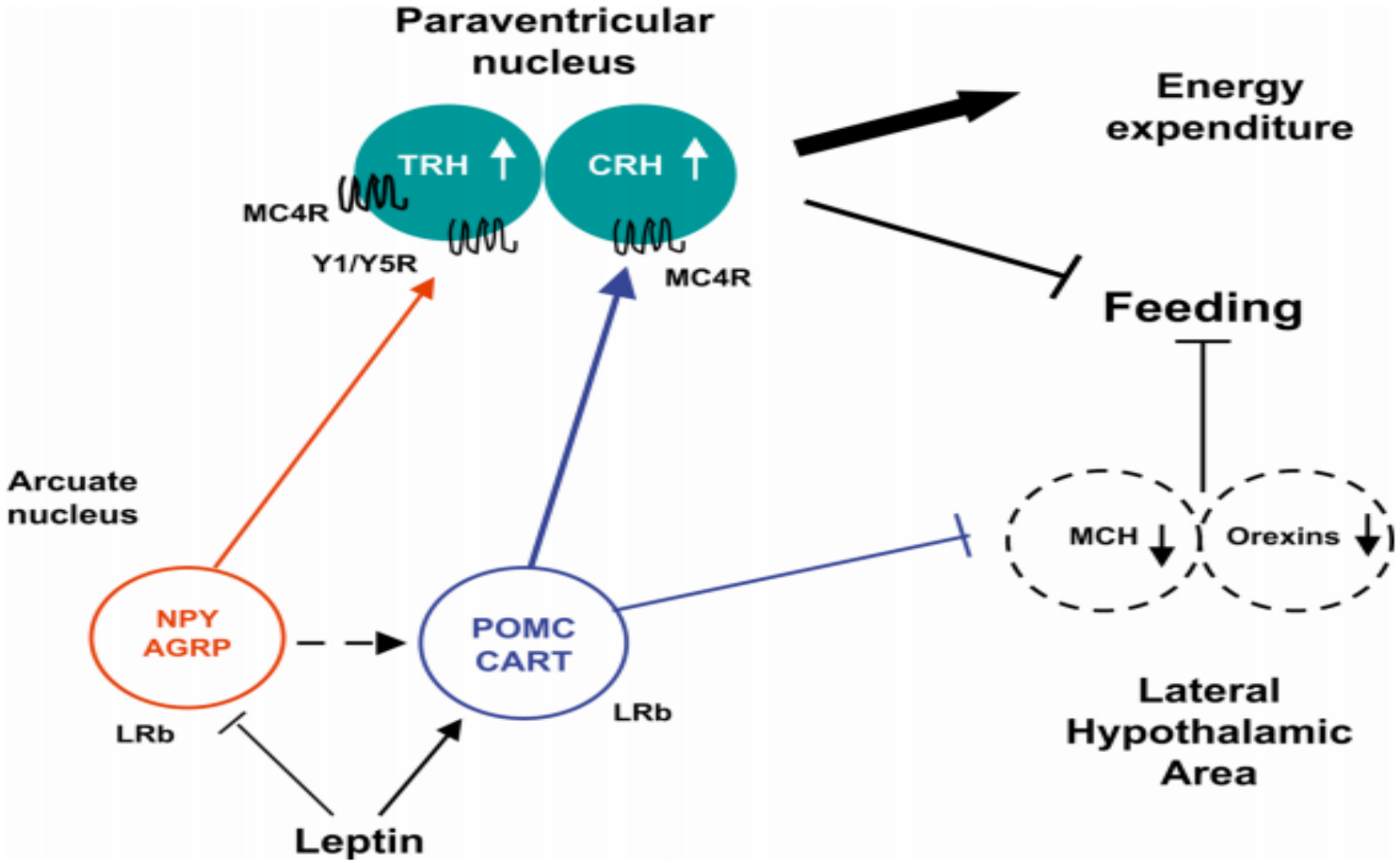


Figure 1.
Hypothalamic leptin signal transduction. Leptin inhibits NPY/AGRP and stimulates POMC/CART, resulting in an increase in anorexigenic input to the paraventricular nucleus. These changes in neuropeptide expression culminate in satiety, stimulation of energy expenditure and weight loss.

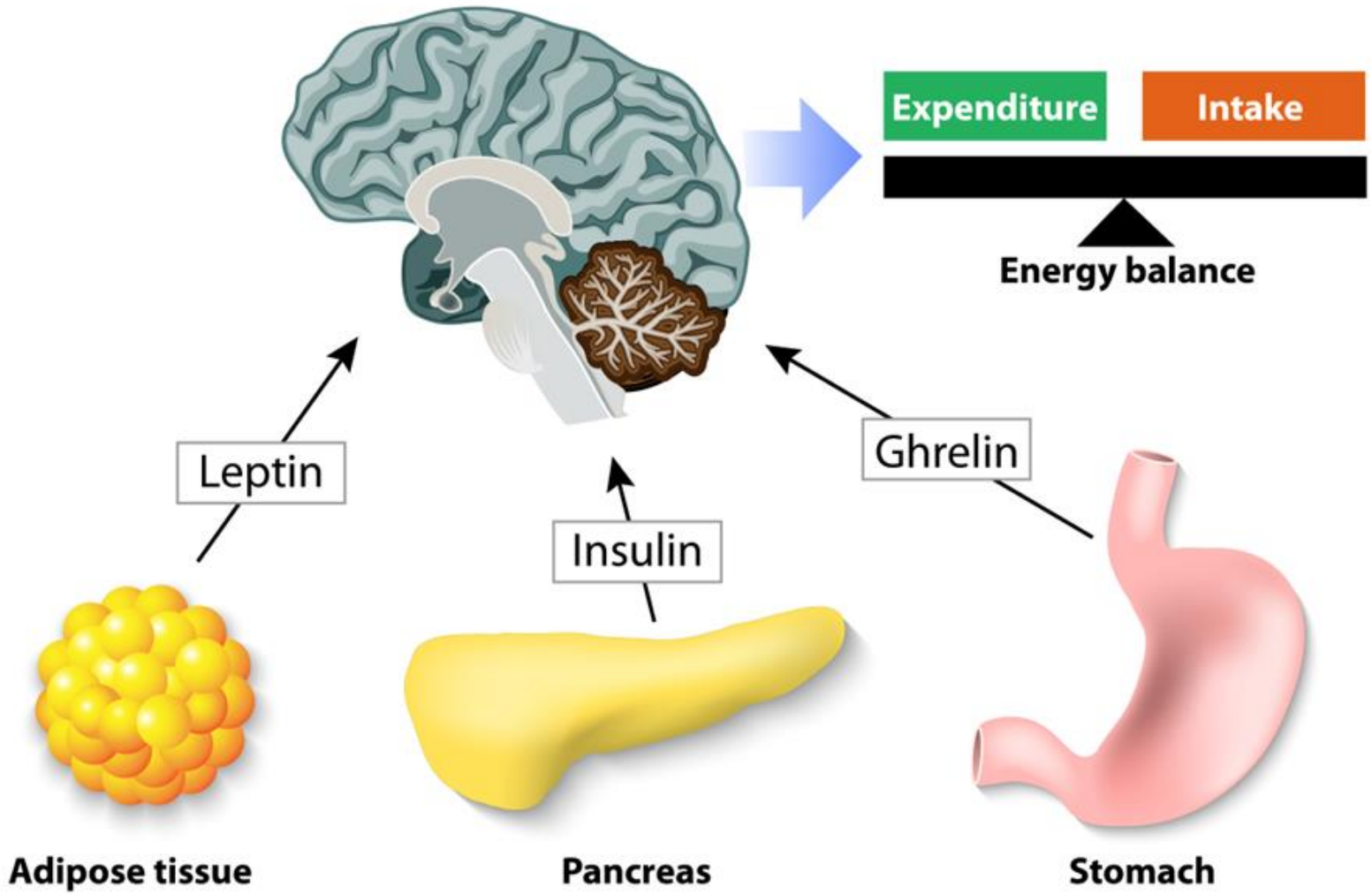
NPY= neuron expressing neuropeptide Y

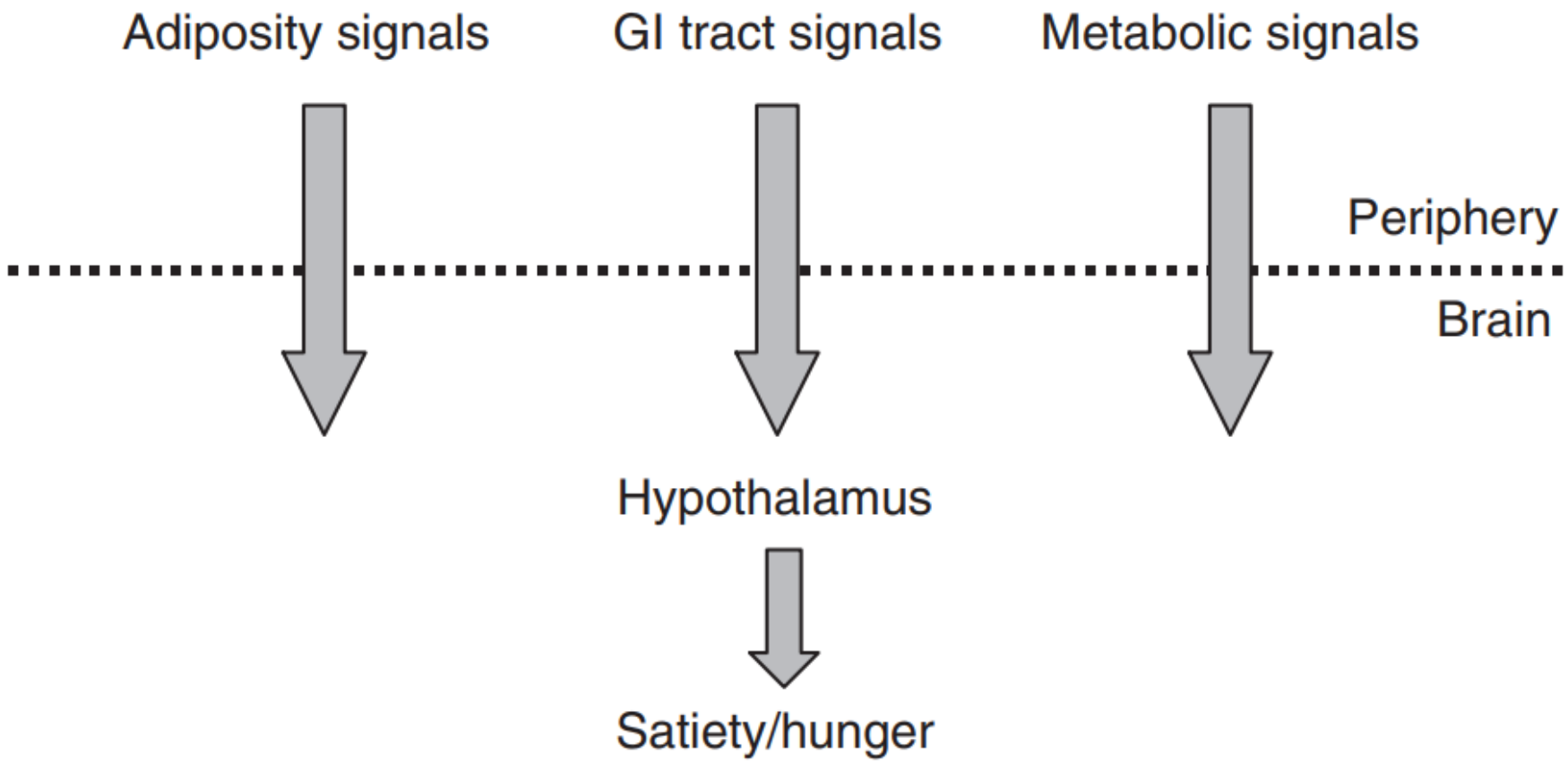
AGRP = Agouti-related peptide

POMC = neuron expressing proopiomelatocorpin

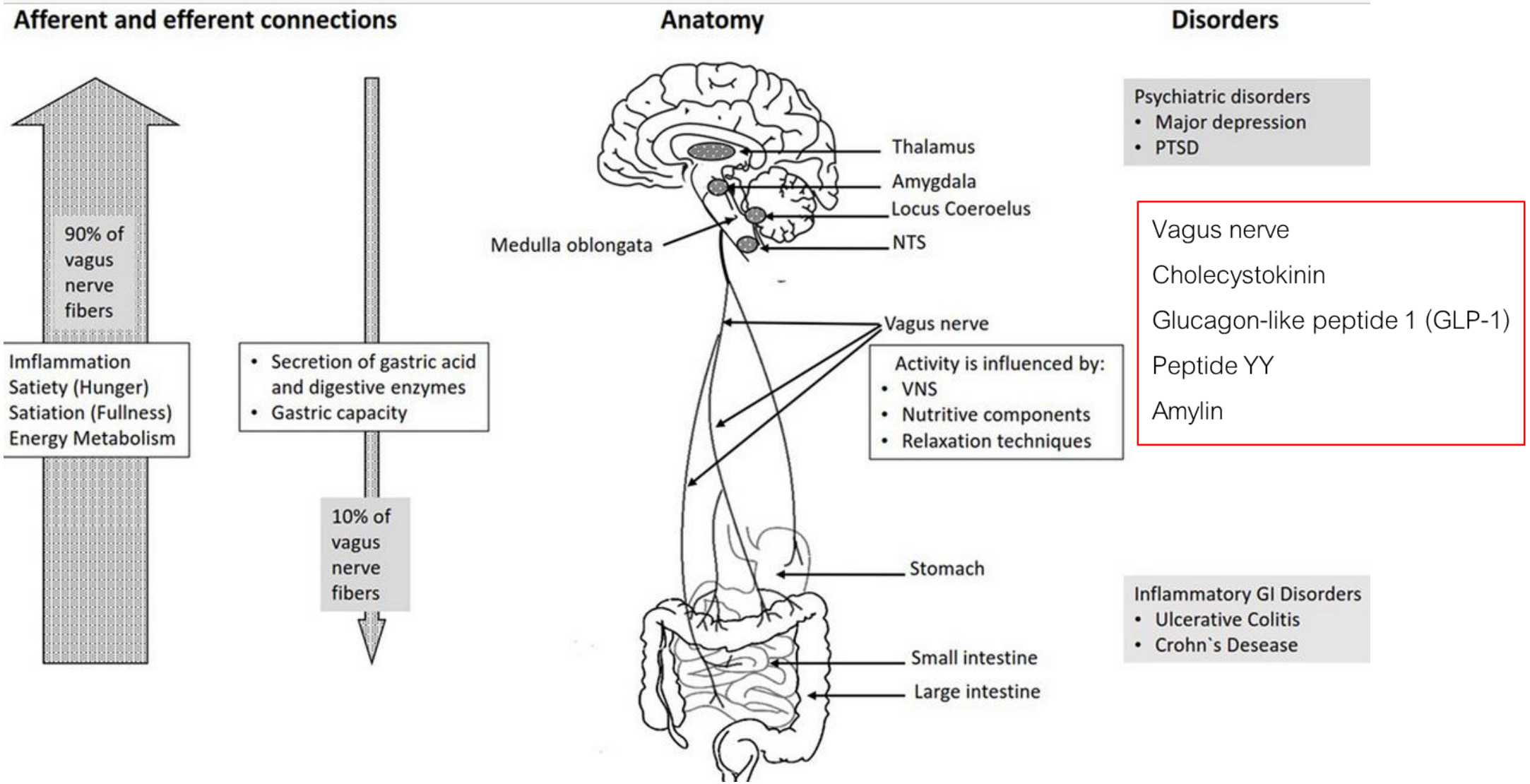
CART = cocaine and amphetamine regulated transcript

CONTROL OF FOOD INTAKE




Adiposity signals
GI tract signals
Metabolic signals
Periphery
Brain
Hypothalamus
Satiety/hunger

Vagus nerve



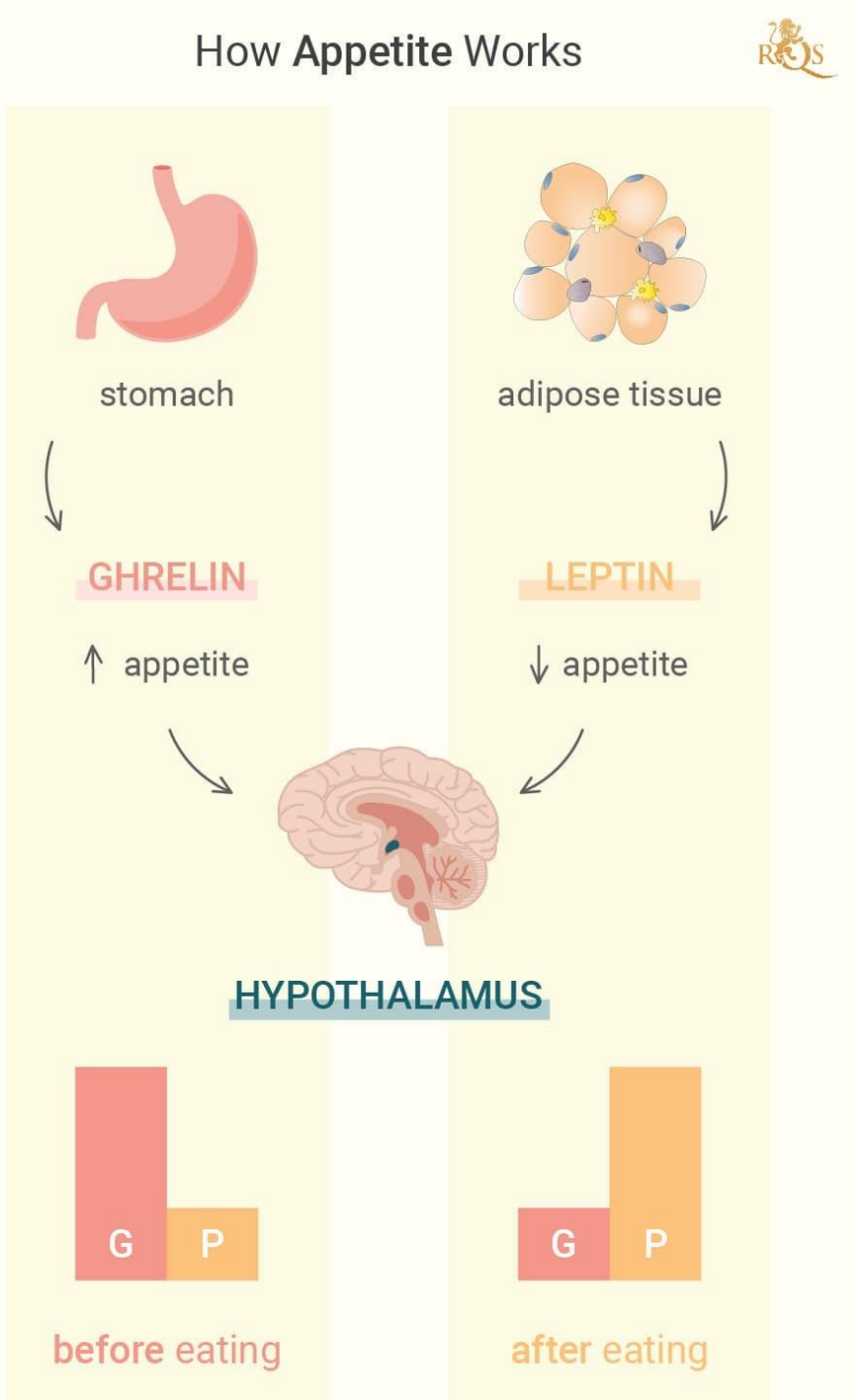
Vagus nerve

Cholecystokinin

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

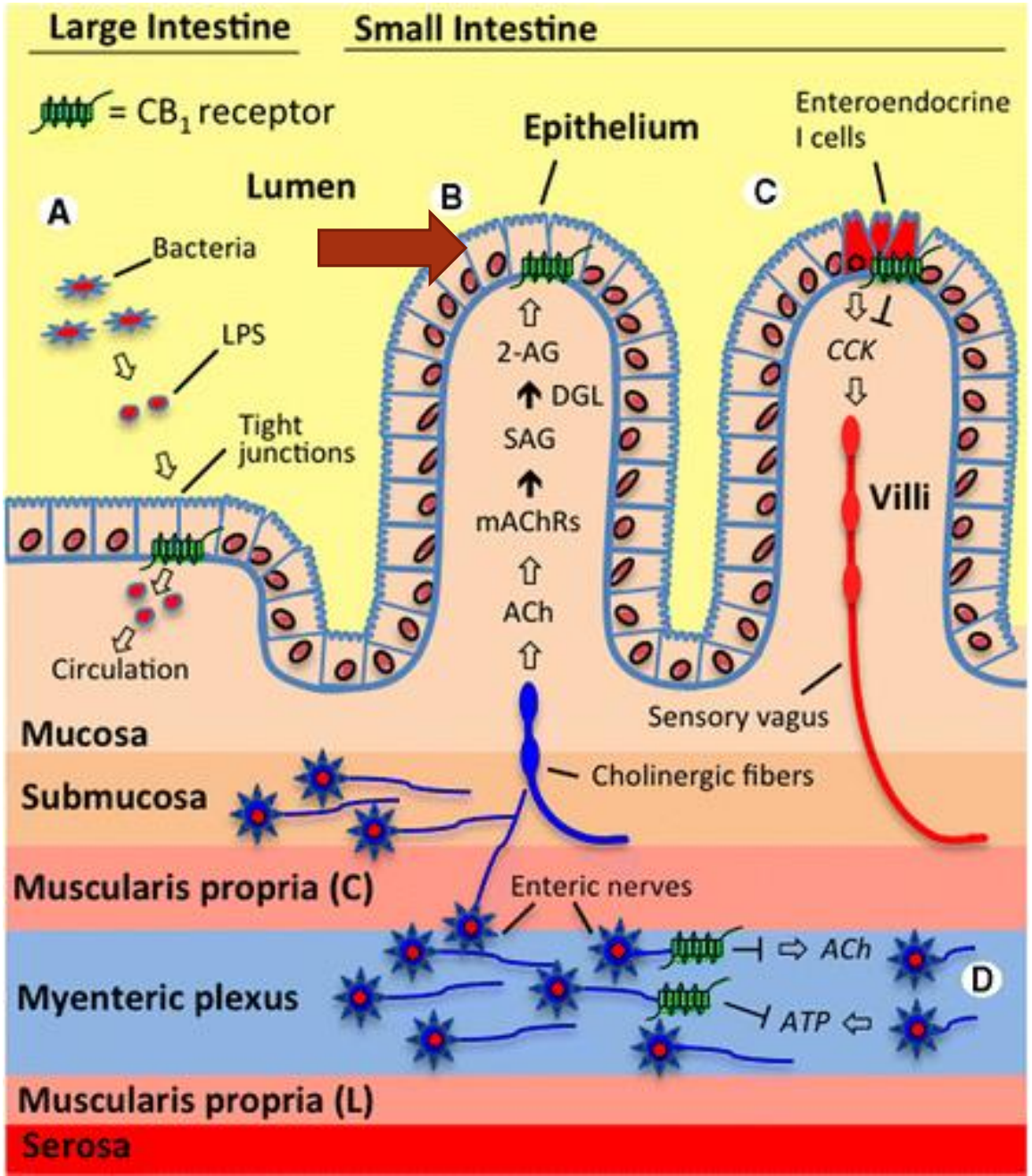
Peptide YY

Amylin



Central control of food intake

- Hypothalamus plays a major role.
- Contains glucose-sensitive neurons, receives hormones.
- Receives viscero-sensory inputs from vagal afferents (gut to brain communication).
- Two pathways: Stimulating energy intake, and inhibiting energy intake.



*Endocannabinoid ในลำไส้ ทำหน้าที่เป็น hunger signal

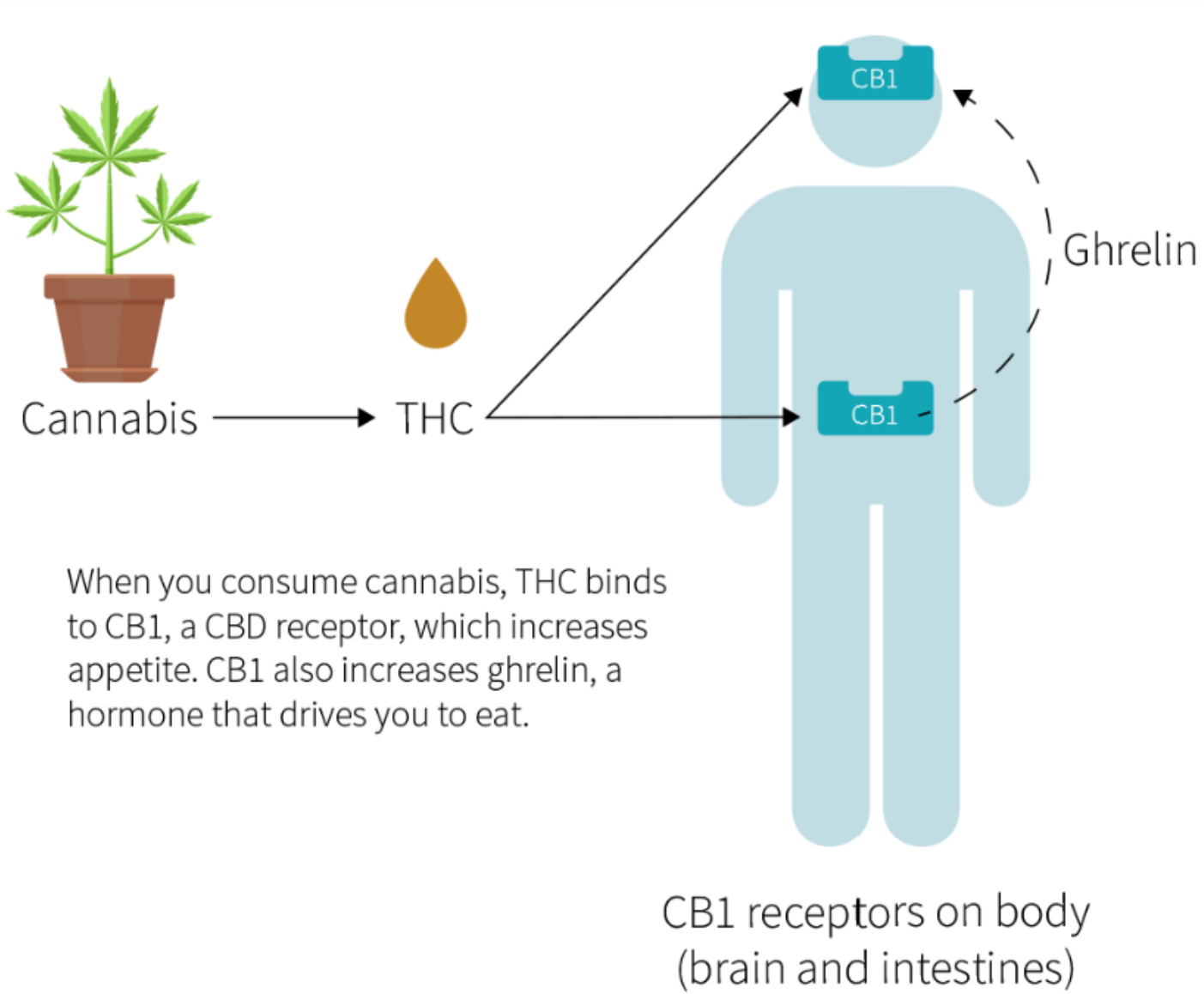
*Endocannabinoid ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้และควบคุมการเคลื่อนไหวผ่านทาง Ach

*การอดอาหารจะกระตุ้นให้มีการสร้าง endocannabinoid เพิ่มขึ้น

*2-AG ยับยั้งการหลั่ง Ach จากเซลล์ประสานในลำไส้ (enteric neurons)

*CB1 receptor ควบคุมการกินอาหารจากการควบคุมการหลั่งสาร CCK

Endocannabinoid in the gut. Cannabis and Cannabinoid Res. 2016;11



Michael Hull, Cannabis and your appetite, 2023.

Clinical Drug Investigation (2022) 42:909–919
https://doi.org/10.1007/s40261-022-01205-y

SYSTEMATIC REVIEW

Effects of Cannabidiol on Appetite and Body Weight: A Systematic Review

Joaquim S. Pinto[1] · **Fátima Martel**[2]

Accepted: 13 September 2022 / Published online: 1 October 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2022

Abstract

Background and Objective Cannabidiol, one of the main components of the *Cannabis sativa* plant, is a non-psychotropic cannabinoid that has recently drawn the attention of researchers and clinicians for its potential therapeutic applications. In this systematic review, we aim to describe the possible effects of cannabidiol in appetite and body weight.

Methods Both authors independently ran a thorough search in both PubMed and Cochrane databases up to 31 July, 2022 and included every peer-reviewed, original randomized controlled clinical trial that reported data on either of the said outcomes. Risk of assessment bias was performed with Cochrane's risk of bias tool and results were summarized in tables.

Results A total of 11 trials were included in this review. Of these, the majority reported on cannabidiol reducing appetite and/or body weight whilst some have found no significant changes and one trial described an increase in appetite.

Conclusions This systematic review suggests that cannabidiol has an anorexigenic effect, correlated with a decrease in body weight. However, most of the studies included in the present review raised some concerns in terms of risk of bias. We believe further research is needed in order to clarify potential mechanisms involved in the effect of cannabidiol on feeding/appetite.