

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΛΕΥΘΕΡΝΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΕΤΗΡΙΔΑ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ



ΤΟΜΟΣ ΠΡΩΤΟΣ
ΡΕΘΥΜΝΟ 2004

Κανναβινοειδή, εγκέφαλος και συμπεριφορά

Γεώργιος Παναγής¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έρευνα των τελευταίων 15 ετών έχει δείξει την ύπαρξη ενός ενδογενούς συστήματος στον εγκέφαλο, πάνω στο οποίο ασκεί τις δράσεις του το κύριο δραστικό ουσιολογικό της κάνναβης, η Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει υποδοχείς κανναβινοειδών, ενδογενείς ουσίες και ένζυμα για τη βιοσύνθεση και απενεργοποίηση των ενδογενών ουσιών. Κύρια λειτουργία του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών αποτελεί η ρύθμιση της συναπτικής διαβίβασης σε διεγερτικές και ανασταλτικές οδούς του εγκεφάλου. Οι CB1 υποδοχείς εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο, με τις υψηλότερες πυκνότητες στον ιππόκαμπο, την παρεγκεφαλίδα, το ραβδωτό και το φλοιό. Η παρουσία τους στις περιοχές αυτές δικαιολογεί τις δράσεις των κανναβινοειδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Σ' αυτές περιλαμβάνονται η διαταραχή της ψυχοκινητικής δραστηριότητας και της βραχύχρονης μνήμης, η αναλγησία, η διέγερση της όρεξης και οι αντιεμετικές δράσεις. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τη δυνατότητα της κάνναβης να προκαλεί εξάρτηση. Πολλές μελέτες ζώων έχουν δείξει ότι αναπτύσσεται ανοχή στις περισσότερες συμπεριφορικές και φυσιολογικές δράσεις της Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης. Παρόλα αυτά, δεν είναι σαφές ότι αναπτύσσεται σημαντικό βαθμό ανοχή σε ανθρώπους που κάνουν περιστασιακή χρήση μέτριων ποσοτήτων μαριχουάνας. Μολονότι οι κλασικές εθιστικές ουσίες, που προκαλούν ευφορία στον άνθρωπο, παρουσιάζουν ενισχυτικές ιδιότητες σε ζωικά μοντέλα, οι ενισχυτικές ιδιότητες της Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης ή άλλων συνθετικών κανναβινοειδών σε μελέτες βασικής έρευνας δεν είναι ιδιαίτερα σαφείς. Μάλιστα, σε πολλές περιπτώσεις έχει αναφερθεί αποστροφή μετά την χορήγηση Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης ή άλλων κανναβινοειδών. Στους χρήστες κάνναβης δε φαίνεται να εκδηλώνεται σοβαρό σύνδρομο στέρησης, μολονότι έχουν αναφερθεί ορισμένα συμπτώματα

1. Εργαστήριο Νευροεπιστημών & Συμπεριφοράς, Τμήμα Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης
panagis@psy.soc.uoc.gr

που συνιστούν περισσότερο ψυχολογική εξάρτηση από την ουσία. Βασικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κάνναβη και οι αγωνιστές κανναβινοειδών ενδέχεται να έχουν χρήσιμες θεραπευτικές εφαρμογές. Ενδεχομένως φάρμακα που αυξάνουν τη δραστηριότητα των ενδογενών κανναβινοειδών να προσφέρουν στο μέλλον νέες θεραπευτικές δυνατότητες με μεγαλύτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη, Κάνναβη, Μαριχουάνα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το φυτό της κάνναβης χρησιμοποιείται εδώ και χιλιάδες χρόνια για την πρόκληση ευφορίας, λόγω των ψυχοτρόπων ιδιοτήτων του. Παράλληλα, έχει χρησιμοποιηθεί ήδη από τον 4ο αιώνα π.Χ. για τις θεραπευτικές του ιδιότητες (Hollister, 1986). Τα άνθη και τα φύλλα του φυτού εκκρίνουν μία ρητίνη που περιέχει ανάμεσα σε 400 χημικές ουσίες περίπου 60 τερπενοφαινολικά συστατικά, τα οποία καλούνται κανναβινοειδή. Ο μηχανισμός δράσης της κάνναβης παρέμενε άγνωστος, μέχρι την απομόνωση του κύριου ψυχοδραστικού συστατικού της, της Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (Δ9-THC) (Gaoni & Mechoulam, 1964). Το φυτό της κάνναβης, εκτός από την Δ9-THC περιέχει ορισμένες λιγότερο ισχυρές ουσίες, όπως τα ψυχοδραστικά Δ8-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ8-THC) και κανναβινόλη και το μη ψυχοδραστικό κανναβιδιόλη (Russo & McPartland, 2003). Όταν καπνίζεται η μαριχουάνα, κατά την πυρόλυση παράγονται εκατοντάδες σωματίδια, τα οποία ενδέχεται μαζί με τα άλλα κανναβινοειδή να αλληλεπιδρούν με την Δ9-THC και να επηρεάζουν τη δράσή της.

Σημαντική ώθηση στην έρευνα για το νευροβιολογικό υπόστρωμα της δράσης των κανναβινοειδών δόθηκε με την ανακάλυψη ενδογενών ουσιών που μιμούνται τις δράσεις της κάνναβης, το χαρακτηρισμό και την κλωνοποίηση συγκεκριμένων υποδοχέων κανναβινοειδών και τη σύνθεση εκλεκτικών αγωνιστών και ανταγωνιστών γι' αυτούς τους υποδοχείς. Οι περισσότερες δράσεις των κανναβινοειδών διαμεσολαβούνται από τους CB1 υποδοχείς που βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Παρόλα αυτά, αρκετά ευρήματα συνηγορούν στο ότι στις δράσεις αυτές συμμετέχουν άλλοι νευροδιαβιβαστές που επηρεάζονται από τους CB1 υποδοχείς, όπως η ακετυλοχολίνη, η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και τα οπιοειδή (Schlicker & Kathmann, 2001. Wilson & Nicoll, 2002).

Τα κανναβινοειδή είναι μια κατηγορία ψυχοτρόπων ουσιών με ευρύ φάσμα δράσεων σε διάφορα συστήματα του οργανισμού. Στους ανθρώπους, η κάνναβη και τα παράγωγά της προκαλούν ήπια ευφορία, αλλαγές στις γνω-

στικές λειτουργίες, και στην ψυχοκινητική δραστηριότητα, αναλγησία, αγχώλυση, ξηροστομία, υποθερμία, αντανakλαστική ταχυκαρδία, αγγειοδιαστολή, ενώ επίσης έχουν αντιεμετική δράση και διεγείρουν τη λήψη τροφής. Οι επιδράσεις της κάνναβης στον άνθρωπο ποικίλουν ανάλογα με τη δόση, την οδό χορήγησης, το περιβάλλον, την προηγούμενη εμπειρία, τις προσδοκίες του χρήστη καθώς και τη διάθεσή του (Pertwee, 1988). Σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί δυσάρεστες δράσεις, όπως άγχος, παράνοια και πανικός που μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία ψύχωση (Kunjar, Chambers, & Pertwee, 2001). Στα τρωκτικά, η χορήγηση Δ9-THC προκαλεί υποκινητικότητα, καταληψία, αναλγησία, υποθερμία, άγχος, προβλήματα στη μνήμη ενώ διεγείρει τη λήψη τροφής και μειώνει την επιθετικότητα.

Στην παρούσα εργασία θα επιχειρήσουμε μια σύντομη ανασκόπηση του ενδογενούς συστήματος των κανναβινοειδών και των δράσεων των κανναβινοειδών στον εγκέφαλο και στη συμπεριφορά. Παράλληλα θα γίνει αναφορά και στις πιθανές θεραπευτικές τους εφαρμογές.

Το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών

Υποδοχείς κανναβινοειδών

Η έρευνα των τελευταίων 10 χρόνων έδειξε την ύπαρξη ενός νέου βιολογικού συστήματος στον οργανισμό, το οποίο ονομάστηκε ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών. Το σύστημα αυτό, που έχει διατηρηθεί εξελικτικά (βλ. McPartland, 2004. Salzet et al., 2000), αποτελείται από τουλάχιστον δύο υποδοχείς, μια οικογένεια ενδογενών ουσιών και ένα συγκεκριμένο μοριακό μηχανισμό για τη σύνθεση, μεταφορά και απενεργοποίηση τους (Ameri, 1999. Axelrod & Felder, 1998. Childers & Breivogel, 1998. Felder & Glass, 1998. Freund, Katona, & Piomelli, 2003. Fride, 2002. Martin, 2002. Piomelli et al., 2000. Porter & Felder, 2001. van der Stelt & Di Marzo, 2004).

Μέχρι σήμερα έχουν προσδιοριστεί δύο τύποι υποδοχέων των κανναβινοειδών: ο CB1, που κλωνοποιήθηκε το 1990 (Matsuda et al., 1990) και ο CB2, που κλωνοποιήθηκε το 1993 (Munro, Thomas, & Abu, 1993). Η Δ9-THC δεσμεύεται και ενεργοποιεί και τους δύο τύπους υποδοχέων. Σήμερα έχουν σχεδιαστεί και συντεθεί διάφορα ανάλογα των κανναβινοειδών, τα οποία έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς κανναβινοειδών απ' ό,τι η Δ9-THC, ενώ είναι επίσης πιο ισχυρά και περισσότερο υδατοδιαλυτά από την Δ9-THC (Palmer, Thakur, & Makriyannis, 2002. Porter & Felder, 2001. Rodriguez de Fonseca et al., 1998).

Οι CB1 υποδοχείς εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και το περιφερικό νευρικό σύστημα, αν και εκφράζονται σε κάποιο βαθμό και σε συγκεκριμένα περιφερικά όργανα, όπως οι ενδοκρινείς αδένες, ο σπλήνας, η καρδιά, τα όργανα αναπαραγωγής και τα λευκά αιμοσφαίρια.

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα μεγάλος αριθμός υποδοχέων ανευρίσκεται στα βασικά γάγγλια, την παρεγκεφαλίδα, τον υπόκαμφο, το μετωπιαίο φλοιό και στις ραχιαίες ρίζες του νωτιαίου μυελού (Herkenham et al., 1990; 1991a; 1991b). Αυτό εξηγεί και την εμπλοκή των κανναβινοειδών σε κινητικές λειτουργίες, σε μνημονικές διεργασίες, στη ρύθμιση του πόνου, καθώς και ορισμένες από τις ψυχοτρόπους δράσεις που έχουν (π.χ. αλλοιώσεις στην αισθητηριακή αντίληψη). Η απουσία των CB1 υποδοχέων σε δομές του εγκεφαλικού στελέχους μαρτυρεί το λόγο για τον οποίο η μαριχουάνα δεν επηρεάζει βασικές ζωτικές λειτουργίες, όπως η αναπνοή, και δεν είναι θανατηφόρα (Breivogel & Childers, 1998. Gifford et al., 2002). Οι CB2 υποδοχείς ανευρίσκονται κυρίως στο λεμφικό σύστημα (λευκά αιμοσφαίρια, σπλήνας, αμυγδαλές), γεγονός που έχει σχετιστεί με την ανοσοκατασταλτική δράση της μαριχουάνας (Lynn & Herkenham, 1994). Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για την ύπαρξη επιπρόσθετων υποδοχέων για τα κανναβινοειδή, οι οποίοι όμως δεν έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα (Breivogel et al., 2001. Wiley & Martin, 2002).

Και οι δύο τύποι υποδοχέων των κανναβινοειδών ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συζευγνύονται με πρωτεΐνες G, ενώ η ενεργοποίησή τους αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση (Howlett & Fleming, 1984). Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι υποδοχείς των κανναβινοειδών εκφράζονται προσυναπτικά στους νευρώνες, με αποτέλεσμα η διέγερσή τους να αναστέλλει την απελευθέρωση άλλων νευροδιαβιβαστών από τις προσυναπτικές απολήξεις των νευρώνων (Schlicker & Kathmann, 2001. Wilson & Nicoll, 2002).

Ενδογενή κανναβινοειδή

Μετά την ανακάλυψη συγκεκριμένων υποδοχέων για τα κανναβινοειδή ερευνητές άρχισαν να αναζητούν κάποια ενδογενή χημική ουσία που να δεσμεύεται στους υποδοχείς και να έχει όμοιες δράσεις με τη Δ9-THC. Το 1992 ο Devane και οι συνεργάτες του απομόνωσαν ένα παράγωγο του αραχιδονικού οξέος, το ανανταμίδιο, το οποίο όχι μόνο δεσμευόταν στον υποδοχέα των κανναβινοειδών, αλλά εμφάνιζε και δράσεις όμοιες με την Δ9-THC (Devane et al., 1992). Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί πέντε ενδογενή κανναβινοειδή, από τα οποία καλύτερα έχουν μελετηθεί το ανανταμίδιο και η 2-αραχιδονυλογλυκερόλη (2-AG) (Piomelli et al., 2000). Οι ερευνητές χρησιμοποιούν πλέον τα ενδογενή κανναβινοειδή, καθώς και συνθετικά ανάλογά τους, για να μελετήσουν με ποιο τρόπο επηρεάζουν οι υποδοχείς κανναβινοειδών λειτουργίες και συμπεριφορές που επηρεάζονται από τη χρήση μαριχουάνας, όπως η μνήμη, η κίνηση, η λήψη τροφής και ο πόνος.

Τα ενδογενή κανναβινοειδή δεν αποθηκεύονται σε κυστίδια, όπως οι κλασικοί νευροδιαβιβαστές. Συντίθενται ταχύτατα από τους νευρώνες ως από-

κρίση σε εκπόλωση και επακόλουθη αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και απελευθερώνονται όταν απαιτούνται. Μετά την απελευθέρωσή τους απενεργοποιούνται ταχύτατα με ένα συνδυασμό επαναπρόσληψης και μεταβολισμού. Ο μεταβολισμός του ανανταμιδίου και της 2-AG πραγματοποιείται με την υδρόλυσή τους από το ένζυμο υδρολάση του αμιδίου των λιπαρών οξέων (FAAH) (Piomelli et al., 2000).

Τα τελευταία χρόνια έχουν ανακαλυφθεί παράγοντες που αλληλεπιδρούν με την απενεργοποίηση των ενδογενών κανναβινοειδών. Αυτή η προσέγγιση ενδέχεται να δώσει τη δυναμότητα μιας νέας, πιο αποτελεσματικής και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποίησης της λειτουργίας των κανναβινοειδών στον εγκέφαλο με σημαντικές προεκτάσεις και εφαρμογές στη θεραπευτική (Goutopoulos & Makriyannis, 2002. Cravatt & Lichtman, 2003. Piomelli et al., 2000. Porter & Felder, 2001).

Δράσεις κανναβινοειδών σε λειτουργίες του ΚΝΣ και πιθανές κλινικές εφαρμογές

Τα κανναβινοειδή επηρεάζουν διάφορα συστήματα του οργανισμού (νευρικό, ανοσοποιητικό, καρδιαγγειακό, αναπαραγωγικό, αναπνευστικό κ.α.) (βλ. Julien, 2003, σελ. 352-361). Το κυριότερο σύστημα που επηρεάζουν είναι το νευρικό, εν μέρει λόγω και της αποκλειστικής έκφρασης σε αυτό των CB1 υποδοχέων. Θα αναφερθούμε στη συνέχεια εν συντομία στις κυριότερες συμπεριφορικές δράσεις των κανναβινοειδών σχετίζοντάς τις με πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές.

Ψυχοκινητική δραστηριότητα – Διαταραχές της κίνησης

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι CB1 υποδοχείς εκφράζονται κυρίως στο ΚΝΣ και ιδιαίτερα σε περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν την κίνηση (βασιικά γάγγλια, παρεγκεφαλίδα, φλοιός) (Herkenham et al., 1990; 1991a; 1991b). Γι' αυτό και μια από τις λειτουργίες που επηρεάζουν κατά κύριο λόγο τα κανναβινοειδή είναι η κίνηση. Η μαριχουάνα στον άνθρωπο επηρεάζει την ψυχοκινητική δραστηριότητα, όπως αποδεικνύεται από την καθολική διαταραχή στην εκτέλεση ποικίλων έργων, μέχρι την αταξία, το τρέμουλο και την κινητική αδυναμία (Dewey, 1986. Rodríguez de Fonseca et al., 1998). Η χρήση κάνναβης είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει ατύχημα κατά το χειρισμό μηχανοκίνητου οχήματος (Ramaekers et al., 2004). Το κάπνισμα ενός ή δύο τσιγάρων μαριχουάνας επηρεάζει διεργασίες καθοριστικές για το χειρισμό μηχανοκίνητων οχημάτων, όπως η αντίληψη, ο σπιντονισμός, η ετοιμότητα, η εγρήγορση και η ικανότητα οδήγησης. Η συχνά παρατηρούμενη σιγχορήγηση κάνναβης και οινοπνεύματος επιδεινώνει ακόμη περισσότερο αυτές τις λειτουργίες, αυξάνοντας τον κίνδυνο πρόκλησης α-

τυχήματος. Η χορήγηση κανναβινοειδών σε πειραματόζωα προκαλεί σε μεγάλες δόσεις υποκινητικότητα, καταληψία και ιταξία, ενώ σε μικρές δόσεις έχει τις αντίθετες ακριβώς δράσεις (Pertwee, 1997).

Αυτή η διφασική δράση των κανναβινοειδών στην κινητική συμπεριφορά φαίνεται να εξηγείται από τη σημαντική ρυθμιστική δράση που ασκούν τα κανναβινοειδή στα βασικά γάγγλια, αναστέλλοντας τόσο την ανασταλτική περιοχή εισόδου των βασικών γαγγλίων όσο και τις διεγερτικές προβολές προς τον υποθαλάμιο πυρήνα (Sañudo-Reña, Tsou, & Walker, 1999). Επιπλέον, έχειδειχτεί ότι η διέγερση των D2 υποδοχέων στο ραβδωτό προκαλεί απελευθέρωση ανανταμιδίου, που στη συνέχεια επηρεάζει με ένα αρνητικό επανατροφοδοτικό κύκλωμα την αύξηση της κινητικής δραστηριότητας που προκαλεί η νικοπαμίνη (Giuffrida et al., 1999). Τα κανναβινοειδή ενδέχεται επίσης να επηρεάζουν την κίνηση μέσω δράσεων στο φλοιό ή/και την παρεγκεφαλίδα.

Λόγω των δράσεων που ασκούν τα κανναβινοειδή στα βασικά γάγγλια (βλ. και Romero et al., 2002) καθώς και της παρατήρησης ότι ο αριθμός των CB1 υποδοχέων είναι μειωμένος σε ασθενείς που πάσχουν από νευρολογικές νόσους που επηρεάζουν την κινητική λειτουργία, όπως και σε πειραματόζωα στα οποία έχουν προκληθεί κινητικές διαταραχές (Glass, Faull, & Dragunow, 1993. Lasiges-Becker et al., 2001), έχει προταθεί ότι τα κανναβινοειδή μπορεί να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά σε διάφορες κινητικές διαταραχές, όπως η χορεία Huntington, η νόσος Parkinson, οι δυστονίες και το σύνδρομο Tourette (Gouliopoulos & Makriyannis, 2002).

Τέλος, υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις ότι η κάνναβη και άλλα κανναβινοειδή μπορεί να ανακουφίσουν ασθενείς που πάσχουν από σκλήρυνση κατά πλάκας (πολλαπλή σκλήρυνση) ή από βλάβες στο νωτιαίο μυελό από το μυϊκό πόνο το τρέμουλο και τη σπαστικότητα (Constroe et al., 1996. Pertwee, 2002). Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζονται επιπλέον από ευρήματα σε ένα πειραματικό μοντέλο ζώων για τη σκλήρυνση κατά πλάκας (Baker et al., 2000).

Εκτός από την πιθανή κλινική χρήση των κανναβινοειδών στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων των κινητικών διαταραχών, έχει αναφερθεί ότι μπορεί να αποδειχτούν χρήσιμα ως νευροπροστατευτικοί παράγοντες σε διάφορες νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Grundy, 2002). Τα κανναβινοειδή μπορεί να έχουν νευροπροστατευτική δράση λόγω της αντιοξειδωτικής δράσης που έχουν (Hampson et al., 1998b). Έτσι, μπορεί να αποτρέψουν τον κυτταρικό θάνατο σε διάφορες κινητικές διαταραχές, ιδιαίτερα στη χορεία Huntington, όπου γνωρίζουμε ότι η παραγωγή ελεύθερων ριζών είναι ένα από τα κύρια κυτταροτοξικά γεγονότα που συμβαίνουν κατά την παθογένεση της διαταραχής (Reddy, Williams, & Tagle, 1999). Εκτός αυτού, τα κανναβινοειδή εί-

να γνωστό ότι αναστέλλουν τη μέσω NMDA υποδοχέων γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση (Hampson et al., 1998a). Ο ρόλος αυτών των υποδοχέων στην κυτταροτοξικότητα είναι καλά μελετημένος (Beal, 1995). Αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν εξάλλου την ευεργετική νευροπροστατευτική δράση των κανναβινοειδών σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας (Grundy, 2002).

Μνήμη

Μια από τις καλύτερα τεκμηριωμένες δράσεις της κάνναβης στον άνθρωπο είναι η διαταραχή που προκαλεί στη βραχύχρονη μνήμη (μνήμη εργασίας). Αντιθέτως, δεν επηρεάζεται η ανάκληση παλαιότερων πληροφοριών (βλ. Hampson & Deadwyler, 1999. Miller & Brannon, 1983. Varvel et al., 2001). Σε πειραματόζωα, το ανανταμίδιο, η Δ9-THC και αγωνιστές των CB1 υποδοχέων προκαλούν διαταραχές στη βραχύχρονη μνήμη και στη χωρική μνήμη (Hampson & Deadwyler, 1999). Οι δράσεις αυτές των κανναβινοειδών αναμφισβήτητα σχετίζονται με τον ιππόκαμπο, περιοχή ιδιαίτερα πλούσια σε CB1 υποδοχείς (βλ. Davics, Pertwee, & Riedel, 2002). Οι διαταραχές στη μνήμη που προκαλούν οι αγωνιστές των CB1 υποδοχέων παρατηρούνται σε δόσεις πολύ μικρότερες από αυτές που προκαλούν άλλες δράσεις (π.χ. κινητικές διαταραχές, αναλγησία, υποθερμία). Αυτό υποδεικνύει ότι η δράση των ουσιών αυτών θα πρέπει να είναι εκλεκτική και να αφορά στη μνήμη. Η δράση των κανναβινοειδών ενδέχεται να σχετίζεται με την αναστολή της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών που προκαλούν τα κανναβινοειδή στον ιππόκαμπο (Hampson & Deadwyler, 1999). Ο ρόλος του συστήματος των κανναβινοειδών στη μνήμη καθιστά πιθανή τη χρήση ουσιών που επηρεάζουν τα ενδογενή κανναβινοειδή ή τους υποδοχείς τους, ως φαρμάκων που ευοδώνουν τη μνήμη και τις γνωστικές λειτουργίες.

Πόνος – αναλγησία

Μια από τις πιο σημαντικές δράσεις των κανναβινοειδών που διαμεσολαβείται από το νευρικό σύστημα είναι η αναλγητική (Iversen & Chapman, 2002. Pertwee, 2001). Αυτό εξηγείται από το ότι τόσο τα ενδογενή κανναβινοειδή όσο και οι υποδοχείς τους ανευρίσκονται σε διάφορα στοιχεία του ενδογενούς συστήματος που είναι υπεύθυνο για τον πόνο, από τις ελεύθερες νευρικές απολήξεις μέχρι το νωτιαίο μυελό και υπερνωτιαία κέντρα. Ικανοποιητικός αριθμός πειραματικών δεδομένων υποδεικνύει ότι ανάλογα των κανναβινοειδών είναι αποτελεσματικά στον έλεγχο τόσο του οξέος, όσο και του χρόνιου πόνου (Martin & Lichtman, 1998). Συνθετικά ανάλογα των κανναβινοειδών έχει βρεθεί ότι έχουν την ίδια ισχύ και αποτελεσματικότητα με την μορφίνη (Walker et al., 1999). Η αναλγητική δράση των κανναβινοειδών φαίνεται να σχετίζεται με αλληλεπιδράσεις τους με το σύστημα των ενδογε-

νών οπιοειδών (Manzanares et al., 1999. Walker et al., 1999), ενώ οι δράσεις της συγχορήγησης μορφίνης και κανναβινοειδών είναι ορισμένες φορές συνεργικές (Cichewicz, 2004. Welch, Thomas, & Patrick, 1995). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι τα κανναβινοειδή είναι αποτελεσματικά ως αναλγητικά σε ζωικά μοντέλα χρόνιου πόνου, ο οποίος ως γνωστόν δεν αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά ούτε με τα υπάρχοντα σήμερα οπιοειδή αναλγητικά. Επιπλέον, οι περιφερικοί CB1 και CB2 υποδοχείς φαίνεται να εμπλέκονται στη ρύθμιση του πόνου, στο σημείο της βλάβης αναστέλλοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση (Calignano et al., 1998). Τα παραπάνω αναμφισβήτητα υποδεικνύουν ότι τα κανναβινοειδή παρέχουν διάφορες δυνατότητες για την αντιμετώπιση του πόνου, ποικίλης προέλευσης και αιτιολογίας.

Άλλες κεντρικές δράσεις των κανναβινοειδών

Άλλες επιβεβαιωμένες κεντρικές δράσεις των κανναβινοειδών είναι η υποθερμία, η αντιεπιληπτική δράση, η διέγερση της όρεξης και η αντιεμετική δράση (Charegon & Thiebot, 1999). Η υποθερμία που προκαλούν τα κανναβινοειδή φαίνεται να σχετίζεται με το θερμορυθμιστικό κέντρο του υποθαλάμου (Pegibee, 1995). Η αντιεπιληπτική δράση των κανναβινοειδών σχετίζεται με το εύρημα ότι οι CB1 υποδοχείς εκφράζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή και το φλοιό (Consoe, 1998). Ο μηχανισμός μέσω του οποίου ασκούν τα κανναβινοειδή την αντιεπιληπτική τους δράση δεν έχει κατανοηθεί πλήρως μέχρι σήμερα. Έχει προταθεί ότι οι CB1 υποδοχείς και το ανανταμίδιο ελέγχουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων αναστέλλοντας προσυναπτικά τη διεγερτική (πιθανότατα γλουταμινεργική) νευροδιαβίβαση (Ameri, Wilhelm, & Simmet, 1999).

Η ορεξιογόνος και η αντιεμετική δράση των κανναβινοειδών αποτελούν σήμερα δύο από τις δράσεις τους για τις οποίες χρησιμοποιούνται κλινικά σε ορισμένες χώρες (Begy & Mechoulam, 2002). Το ανανταμίδιο επίσης διεγείρει τη λήψη τροφής, ενώ η δράση του αυτή αναστέλλεται με τη χορήγηση του εκλεκτικού ανταγωνιστή των CB1 υποδοχέων SR141716A (Williams & Kirkham, 1999). Από μόνο του το SR141716A καταστέλλει την όρεξη και προκαλεί μείωση βάρους (Colombo et al., 1998). Τα ευρήματα αυτά δίνουν νέες δυνατότητες θεραπευτικών παρεμβάσεων σε ασθενείς που πάσχουν από καχεξία (ασθενείς με AIDS) ή σε παχύσαρκα άτομα μέσω τροποποίησης της λειτουργίας του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών (βλ. Cota et al., 2003a, 2003b. Piomelli et al., 2000).

Η ικανότητα της Δ9-THC καθώς και συνθετικών αναλόγων των κανναβινοειδών, όπως της ναβιλόνης, να ελέγχουν τη ναυτία και τον έμετο που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία σε καρκινοπαθείς είναι καλά τεκμηριωμένη (Lucas & Laszlo, 1980). Πειραματικές μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι

η δράση αυτή των κανναβινοειδών διαμεσολαβείται από τους CB1 υποδοχείς (Dargatzis, 2002), ενώ ο ίδιος ο ανταγωνιστής των CB1 υποδοχέων σε ορισμένα είδη προκαλεί έμετο, δράση η οποία αναστέλλεται με τη χορήγηση κανναβινοειδών (Dargatzis, 2001). Η χρήση των κανναβινοειδών ως αντιεμετικά περιορίστηκε μετά την ανάπτυξη νέων ιδιαίτερα αποτελεσματικών αντιεμετικών που δρουν ως ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν από την ψυχική σφαίρα.

Αντοχή και εξάρτηση

Πολλά φάρμακα, όταν χορηγούνται επανειλημμένως, γίνονται λιγότερο δραστικά και απαιτείται η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων για να επιτευχθεί το αρχικό αποτέλεσμα που είχε η πρώτη χορήγηση. Το φαινόμενο αυτό καλείται αντοχή (βλ. Παναγιής, 1998. Παναγιής & Καστελλάκης, 1999). Αντοχή αναπτύσσεται στις περισσότερες από τις δράσεις της Δ9-THC (βλ. Iversen, 2000, σελ. 108), όπως έχουν δείξει μελέτες σε ζώα. Αντοχή έχει παρατηρηθεί ακόμα και μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις μέτριων δόσεων Δ9-THC, αλλά είναι περισσότερο πλήρης μετά τη χορήγηση μεγάλων δόσεων. Η αντοχή που αναπτύσσεται είναι κυρίως φαρμακοδυναμική και σχετίζεται αφενός με την προκαλούμενη από τα κανναβινοειδή μειορύθμιση και απευαισθητοποίηση των υποδοχέων των κανναβινοειδών στον εγκέφαλο, αφετέρου δε με την ταχεία μετακίνηση των υποδοχέων προς το εσωτερικό μετά τη δράση των κανναβινοειδών στους υποδοχείς (βλ. Julien, 2003, σελ. 361. Martin, Simi-Selley, & Selley, 2004). Μεταξύ διαφόρων κανναβινοειδών παρατηρείται διασυνδεδεμένη αντοχή.

Σε ανθρώπους που εκτέθηκαν επανειλημμένως σε εργαστηριακές συνθήκες σε μεγάλες δόσεις Δ9-THC, παρατηρήθηκε επίσης η ανάπτυξη αντοχής, όπως ακριβώς είχε δείξει και σε μελέτες με ζώα. Παρόλα αυτά, άτομα που καπνίζουν μαριχουάνα περιστασιακά, ή που χρησιμοποιούν μέτριες δόσεις μαριχουάνας για ψυχαγωγικούς λόγους καθώς και όσοι παίρνουν μαριχουάνα για θεραπευτικούς λόγους, αναπτύσσουν μικρή, ή καθόλου αντοχή. Αντοχή αναπτύσσεται πιθανώς σε άτομα που κάνουν σε καθημερινή βάση χρήση μεγάλων ποσοτήτων μαριχουάνας (βλ. Iversen, 2000, σελ. 108-109. Μαρσέλος, 1997, σελ. 156-157). Συνεπώς, τα ανακρουόμενα αποτελέσματα μελετών σε σχέση με την ανάπτυξη αντοχής από κάνναβη στον άνθρωπο ενδέχεται να οφείλονται στις διαφορετικές δόσεις της μαριχουάνας καθώς και στη διάρκεια και συχνότητα χρήσης.

Ένα από τα βασικά ερωτήματα που έχει απασχολήσει και σιγχρόνως διαχάσει την επιστημονική κοινότητα είναι το κατά πόσον η συχνή χρήση κάνναβης προκαλεί εξάρτηση, όπως συμβαίνει με άλλες κλασικές ουσίες που έχουν ευφοριολόγο δράση και τυγχάνουν κατάχρησης. Αμφισβητείται επίσης

το κατά πόσον η κάνναβη έχει ενισχυτικές ιδιότητες, όμοιες με τις κλασικές ουσίες εξάρτησης. Πιο συγκεκριμένα, μολονότι η κάνναβη τυγχάνει ευρύτατης κατάχρησης για ψυχαγωγικούς σκοπούς, φαίνεται να διαφέρει από τις άλλες εξαρτησιογόνους ουσίες. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρατικά δεδομένα για το κατά πόσον τα κανναβινοειδή ενισχύουν τη συμπεριφορά πειραματοζώων (Maldonado, 2002. Maldonado & Rodríguez de Fonseca, 2002). Οι κλασικές ουσίες εξάρτησης (π.χ. κοκαΐνη, αμφεταμίνη, μορφίνη, νικοτίνη, οινόπνευμα) έχει αποδειχτεί ότι ενισχύουν τη συμπεριφορά πειραματοζώων καθώς αυτοχορηγούνται, προκαλούν εξαρτημένη προτίμηση θέσης και μειώνουν τον ουδό ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (βλ. Παναγής, 1998. Παναγής, 2001, σελ. 128-130). Για την Δ9-THC και άλλα κανναβινοειδή υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα ως προς το αν διαθέτουν ενισχυτικές ιδιότητες (Brida et al., 2001. Chaperon et al., 1998. Cheer, Kendall, & Marsden, 2000. Deroche-Gamonet et al., 2001. Fattore et al., 2001. Gardner et al., 1988. Harris, Waters, & McLendon, 1974. Lepore et al., 1995. Mallet & Beninger, 1998. Martellota et al., 1998. Stark & Dews, 1980. Van Ree, Slangen, & de Wied, 1978. Vlachou, Nomikos, & Panagis, 2003. Vlachou, Nomikos, & Panagis, 2005. Wickelgren, 1997). Μάλιστα, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για δυσφορικές δράσεις τόσο της Δ9-THC όσο και άλλων συνθετικών αναλόγων των κανναβινοειδών (βλ. π.χ. Mallet & Beninger, 1998. McGregor, Issakidis, & Prior, 1996. Parker & Gillies, 1995).

Η άποψη που γενικά επικρατεί είναι ότι δεν αναπτύσσεται σωματική εξάρτηση από την κάνναβη, ή ότι σε περίπτωση που αναπτυχθεί τα συμπτώματά της θα είναι ήπια και παροδικά. Παρόλα αυτά, στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί στερητικό σύνδρομο από μαριχουάνα στον άνθρωπο (Budney, Novy, & Hughes, 1999. Budney et al., 2001. Georgotas & Zeidenberg, 1979. Haney et al., 1999). Στα στερητικά συμπτώματα που έχουν παρατηρηθεί περιλαμβάνονται ανησυχία, ευερεθιστότητα, διέγερση, άγχος, θυμός, επιθετικότητα, κατάθλιψη, αϋπνία, ανορεξία, διαταραχές ύπνου και ναυτία. Τα συμπτώματα όμως χαρακτηρίζονται ήπια, συγκριτικά με αυτά που προκαλούνται από άλλες ουσίες, όπως τα οπιοειδή, η νικοτίνη, το οινόπνευμα και οι βενζοδιαζεπίνες (Anthony, Warner, & Kessler, 1994) και έχει υποστηριχθεί ότι περισσότερο αποτελούν ένδειξη ανάπτυξης ψυχολογικής εξάρτησης (βλ. Μαρσέλος, 1997, σελ. 157).

Σύνδρομο στέρησης από Δ9-THC και άλλα κανναβινοειδή έχει καταγραφεί σε πειραματόζωα με μεγαλύτερη ευκολία, αφού μπορεί να προκληθεί με τη χορήγηση στο ζώο εκλεκτικού ανταγωνιστή των CB1 υποδοχέων (Aceto et al., 1996. Aceto et al., 2001. Rodríguez de Fonseca et al., 1997). Μειονέκτημα των μελετών αυτών είναι η χορήγηση μεγάλων δόσεων κανναβινοειδών στα πειραματόζωα, ώστε να γίνουν «εξαρτημένα» και η πρό-

κλήση του συνδρόμου στέρησης με ανταγωνιστή των κανναβινοειδών. Σε σχέση με τις μελέτες που έχουν γίνει στον άνθρωπο, το βασικό μειονέκτημα που έχουν είναι ότι δεν είναι άρτια μεθοδολογικά σχεδιασμένες (βλ. Smith, 2002). Σε γενικές γραμμές, από τις μέχρι σήμερα μελέτες θα μπορούσαμε να πούμε ότι δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία για την ύπαρξη σοβαρού συνδρόμου στέρησης από κάνναβη στον άνθρωπο. Ενδέχεται μελλοντικές, καλά ελεγχόμενες μελέτες με άρτιο μεθοδολογικό σχεδιασμό να αποκαλύψουν την ύπαρξη ενός ξεκάθαρα συνδρόμου στέρησης, το οποίο να μην μπορεί να αμφισβητηθεί.

Είναι η κάνναβη πύλη εισόδου για επικίνδυνες ουσίες;

Ως γνωστόν, πολλοί χρήστες συνηθίζουν να λαμβάνουν περισσότερες από μία εξαρτησιογόνες ουσίες (πολυχρήστες). Αυτό συμβαίνει και με τους χρήστες κάνναβης, οι οποίοι συχνά χρησιμοποιούν μαζί και άλλες εθιστικές ουσίες (π.χ. οινόπνευμα, νικοτίνη, LSD, ecstasy, κοκαΐνη) (Fisher & Brickman, 1973). Ένα ζήτημα που έχει απασχολήσει ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα είναι κατά πόσον η χρήση κάνναβης μπορεί να οδηγήσει στη χρήση άλλων παράνομων και επικίνδυνων ουσιών (όπως η ηρωίνη) και στην εξάρτηση από αυτές. Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι πολλοί νέοι άνθρωποι που κάνουν χρήση ψυχοτρόπων ουσιών ξεκίνησαν κάνοντας χρήση οινόπνευματος και καπνού και στη συνέχεια μαριχουάνας (βλ. π.χ. Kandel & Davies, 1996). Αυτό όμως σε καμιά περίπτωση δεν αποδεικνύει ότι η χρήση της μιας ουσίας οδηγεί στην άλλη (βλ. Jaffe, 1995, σελ. 130-137. Μαρσέλος, 1997, σελ. 161-162. Morral, McCaffrey, & Paddock, 2002. Zimmer & Morgan, 1997). Άλλωστε, όπως έχουν δείξει σχετικές μελέτες η μεγάλη πλειονότητα των χρηστών μαριχουάνας δεν εθίζεται σε άλλες ουσίες, όπως η ηρωίνη (Fergusson & Horwood, 2000. Johnson, 1973). Επιπλέον, όπως έχει υποστηριχθεί η συσχέτιση της χρήσης κάνναβης με τις λεγόμενες σκληρές ουσίες δεν είναι αιτιώδης, αλλά μπορεί να σχετίζεται με κάποιους κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες (Morral, McCaffrey, & Paddock, 2002).

Συμπεράσματα - Προοπτικές

Όπως προκύπτει από όσα αναφέρθηκαν, τα κανναβινοειδή αποτελούν αναμφισβήτητα ενδιαφέροντα στόχο ανάπτυξης φαρμάκων για διάφορες διαταραχές. Το γεγονός ότι είναι περισσότερο γνωστά για τις ψυχοτρόπους-ευφορικές δράσεις τους, για τις οποίες και έχουν χρησιμοποιηθεί από αρχαϊστάτων χρόνων, τους προσέδωσε μια αρνητική σημασία-χρυσιά, κάνοντας ακόμα και την επιστημονική κοινότητα επιφυλακτική ως προς την διενέργεια σχετικών μελετών που θα εξιχνίαζαν τις δράσεις τους και τους μηχανισμούς που βρίσκονται πίσω από αυτές. Τα παραπάνω, παράλληλα με την καθυ-

στέρωση στην κατανόηση της φαρμακολογίας τους και στην ανακάλυψη του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών επί του οποίου δρουν, σιντετέλεσε στο να καθυστερήσει να αναγνωριστεί η σημασία τους και η πιθανή κλινική τους χρήση. Οι σημερινές προσπάθειες στοχεύουν στο διαχωρισμό των ανεπιθύμητων δράσεων αυτών των ουσιών από τις επιθυμητές που μπορούν να έχουν κλινική εφαρμογή. Το επίπεδο κατανόησης που έχουμε σήμερα για το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών έχει καταστήσει δυνατή τη σύνθεση εκλεκτικών ουσιών, οι οποίες να μπορούν να αυξάνουν τα επίπεδα των ενδογενών κανναβινοειδών μόνο στις περιοχές στις οποίες παράγονται φυσιολογικά (π.χ. με αναστολή του καταβολισμού ή της μεταφοράς τους). Αυτό μπορεί να έχει το πλεονέκτημα μεγαλύτερης εκλεκτικότητας καθώς και πρόκλησης λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών, από αυτές που προκαλούνται με την διέγερση των υποδοχέων των κανναβινοειδών με άμεσους αγωνιστές (Pertwee, 2000). Αυτές οι νέες ουσίες που επηρεάζουν τα ενδοκανναβινοειδή, έχει υποστηριχθεί ότι έχουν πολύ μικρότερη πιθανότητα κατάχρησης και πρόκλησης εξάρτησης (Aceto et al., 1998) και μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη περισσότερο ασφαλών και αποτελεσματικών θεραπειών στο προσεχές μέλλον.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aceto, M.D., Scates, S.M., Lowe, J.A., & Martin, B.R. (1996). Dependence on delta 9-tetrahydrocannabinol: studies on precipitated and abrupt withdrawal. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278, 1290-1295.
- Aceto, M.D., Scates, S.M., Razdan, R.K., & Martin, B.R. (1998). Anandamide, an endogenous cannabinoid has a very low physical dependence potential. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 287, 598-605.
- Aceto, M.D., Scates, S.M., Lowe, J.A., & Martin, B.R. (2001). Spontaneous and precipitated withdrawal with a synthetic cannabinoid, WIN 55,212-2. *European Journal of Pharmacology*, 416, 75-81.
- Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, 58, 315-348.
- Ameri I.B., Wilhelm, A., & Sinimet, T. (1999). Effects of the endogenous cannabinoid, anandamide, on neuronal activity in rat hippocampal slices. *British Journal of Pharmacology*, 126, 1831-1839.
- Anthony, J.C., Warner, L.A., & Kessler, R.C. (1994). Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from National Comorbidity Survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2, 244-268.

- Axelrod, J., & Felder, C.C. (1998). Cannabinoid receptors and their endogenous agonist, anandamide. *Neurochemical Research*, 23, 575-581.
- Baker, D., Pryce, G., Croxford, J.L., Brown, P., Pertwee, R.G., Huffman, J.W., & Layward, L. (2000). Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*, 404, 84-87.
- Beal, M.F. (1995). Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology*, 38, 357-366.
- Berry, E.M., & Mechoulam, R. (2002). Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacology & Therapeutics*, 95, 185-190.
- Braida, D., Pozzi, M., Cavallini, R., & Sala, M. (2001). Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: Interaction with opioid system. *Neuroscience*, 104, 923-926.
- Breivogel, C.S., & Childers, S.R. (1998). The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiology of Disease*, 5, 417-431.
- Breivogel, C.S., Griffin, G., Di Marzo, F., and Martin, B.R. (2001). Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Molecular Pharmacology*, 60, 155-163.
- Budney, A.J., Novy, P.L., & Hughes, J.R. (1999). Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction*, 94, 1311-1322.
- Budney, A.J., Hughes, J.R., Moore, B.A., & Novy, P.L. (2001). Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Archives of General Psychiatry*, 58, 917-924.
- Calignano, A., La Rana, G., Giuffrida, A., & Piomelli, D. (1998). Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature*, 394, 277-281.
- Chaperon, F., Soubrie, P., Puech, A. J., & Thiebot, M-H. (1998). Involvement of central cannabinoid (CB1) receptors in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology*, 135, 324-332.
- Chaperon, & Thiebot, M-H. (1999). Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Critical Reviews in Neurobiology*, 13, 243-281.
- Cheer, J.F., Kendall, D.A., & Marsden, C.A. (2000). Cannabinoid receptors and reward in the rat: a conditioned place preference study. *Psychopharmacology*, 151, 25-30.
- Childers, S.R., & Breivogel, C.S. (1998). Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 173-187.
- Cichewicz, D.L. (2004). Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sciences*, 74, 1317-1324.
- Colombo, G., Agapio, R., Diaz, G., Lobina, C., Reali, R., & Gessa, G.L. (1998). Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR

141716. *Life Sciences*, 63, PL113-PL117.
- Consroe, P. (1998). Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiology of Disease*, 5, 534-551.
- Consroe, P., Musty, R., Rein, J., Tillery, W., & Pertwee, R. (1996). The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European Neurology*, 38, 44-48.
- Cota, D., Genghini, S., Pasquali, R., & Pagotto, U. (2003a). Antagonizing the cannabinoid receptor type 1: a dual way to fight obesity. *Journal of Endocrinological Investigation*, 26, 1041-1044.
- Cota, D., Marsicano, G., Lutz, B., Vicennat, V., Stalla, G.K., Pasquali, R., & Pagotto, U. (2003b). Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 27, 289-301.
- Cravatt, B.F., & Lichtman, A.H. (2003). Fatty acid amide hydrolase: an emerging therapeutic target in the endocannabinoid system. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7, 469-475.
- Darmani, N.A. (2001). Delta 9-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB1 receptor antagonist/inverse agonist SR141716A. *Neuropsychopharmacology*, 24, 198-203.
- Darmani, N.A. (2002). The potent emetogenic effects of the endocannabinoid 2-AG (2-arachidonylglycerol) are blocked by delta 9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300, 34-42.
- Davies, S.N., Pertwee, R.G., & Riedel, G. (2002). Functions of cannabinoid receptors in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 42, 993-1007.
- Deroche-Gamonet, V., Le Moal, M., Piazza, P.V., & Soubrie, P. (2001). SR141716, a CB1 receptor antagonist, decreases the sensitivity to the reinforcing effects of electrical brain stimulation in rats. *Psychopharmacology*, 157, 254-259.
- Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., & Mechoulam, R.I. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptors. *Science*, 258, 1946-1949.
- Dewey, W.L. (1986). Cannabinoid pharmacology, *Pharmacological Reviews*, 38, 151-178.
- Consroe, P. (1998). Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiology of Disease*, 5, 534-551.
- Fattore, L., Cossu, G., Martellotta, C.M., & Fratta, W. (2001). Intravenous self-administration of the cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Psychopharmacology*, 156, 410-416.

- Felder, C.C., & Glass, M. (1998). Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annual Review of Pharmacology & Toxicology*, 38, 179-200.
- Fergusson, D.M., & Horwood, L.J. (2000). Does cannabis use encourage other forms of illicit drug use? *Addiction*, 95, 505-520.
- Fisher, G., & Brickman, H.R. (1973). Multiple drug use of marijuana users. *Diseases of the Nervous System*, 34, 40-43.
- Freund, T.F., Katona, I., & Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Reviews*, 83, 1017-1066.
- Fride E. (2002) Endocannabinoids in the central nervous system-an overview. *Prostaglandines, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66(2&3), 221-233.
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86, 1646-1647.
- Gardner, E.L., Paredes, W., Smith, D., Donner, A., Milling, C., Cohen, D., & Morrison, D. (1988). Facilitation of brain stimulation reward by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*, 96, 142-144.
- Georgotas, A., & Zeidenberg, P. (1979). Observations on the effects of four weeks of heavy marijuana smoking on group interaction and individual behavior. *Comprehensive Psychiatry*, 20, 427-432.
- Gifford, A.N., Makriyannis, A., Volkow, N.D., & Gatley, S.J. (2002). In vivo imaging of the brain cannabinoid receptor. *Chemistry and Physics of Lipids*, 121, 65-72.
- Giuffrida, A., Parsons, L.H., Kerr, T.M., Rodriguez De Fonseca, F., Navarro, M., & Piomelli, D. (1999). Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature Neuroscience*, 2, 358-363.
- Glass, M., Faull, R. L. M., & Dragunow, M. (1993). Loss of cannabinoid receptors in the substantia nigra in Huntington's disease. *Neuroscience*, 56, 523-527.
- Goutopoulos, A., & Makriyannis A. (2002). From cannabis to cannabinergics : new therapeutic opportunities. *Pharmacology and Therapeutics*, 95, 103-117.
- Grundy, R.I. (2002). The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. *Expert Opinion in the Investigation of Drugs*, 11, 1-10.
- Hampson, A.J., Bornheim, L.M., Scanziani, M., Yost, C.S., Gray, A.T., Hansen, B.M., Leonoudakis, D.J., & Bickler, P.E. (1998a). Dual effects of anandamide on NMDA receptor-mediated responses and neurotransmission. *Journal of Neurochemistry*, 70, 671-676.
- Hampson, A.J., Grimaldi, M., Axelrod, J., & Wink, D. (1998b). Cannabidiol and (-) Δ^9 -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 8268-8273.

- Hampson, A.J., & Deadwyler, S.A. (1999). Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sciences*, 65, 715-723.
- Haney, M., Ward, A.S., Comer, S.D., Foltin, R.W., & Fischman, M.W. (1999). Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*, 141, 395-404.
- Harris, R.T., Waters, W., & McLendon, D. (1974). Evaluation of reinforcing capability of delta-9-tetrahydrocannabinol in monkeys. *Psychopharmacology*, 37, 23-29.
- Herkenham, M., Lynn, A.B., Little, M.D., Johnson, M.R., Melvin, M.S., de Costa B.R., & Rice, K.C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87, 1932-1936.
- Herkenham, M., Lynn, A.B., Johnson, M.R., Melvin, L.S., De Costa B.R., & Rice, K.C. (1991a). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative *in vitro* autoradiographic study. *Journal of Neuroscience*, 11, 563-583.
- Herkenham, M., Lynn, A.B., De Costa B.R., & Richfield, E.K. (1991b). Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat. *Brain Research*, 547, 267-274.
- Hollister, L.E. (1986). Health aspects of cannabis. *Pharmacological Reviews*, 38, 1-20.
- Howlett, A.C., & Fleming, R.M. (1984). Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase: Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Molecular Pharmacology*, 26, 532-538.
- Iversen, L.L. (2000). *The science of marijuana*. Oxford: Oxford University Press.
- Iversen, L.L., & Chapman, V. (2002). Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Current Opinion in Pharmacology*, 2, 50-55.
- Jaffe, J.H. (1995). *Εθισμός και κατάχρηση τοξικών ουσιών*. Αθήνα: Advance Publishing.
- Johnson, B.D. (1973). *Marijuana users and drug subcultures*. New York: John Wiley.
- Juñen, R.M. (2003). *Βασικές αρχές ψυχοφαρμακολογίας*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Kandel, D.B., & Davies, M. (1996). High school students who use crack and other drugs. *Archives of General Psychiatry*, 53, 71-80.
- Kumar, R.N., Chambers, W.A., & Pertwee, R.G. (2001). Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 56, 1059-1068.
- Lastres-Becker, I., Fezza, F., Cebeira, M., Bisogno, T., Ramos, J.A., Milone, A., Fernandez-Ruiz, J.J., & Di Marzo, V. (2001). Changes in endo-

- cannabinoid transmission in the basal ganglia in a rat model of Huntington's disease. *Neuroreport*, 12, 2125-2129.
- Lepore, M., Vorcl, S., Lowinson, J.H., & Gardner, E.L. (1995). Conditioned place preference induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Comparison with cocaine, morphine and food reward. *Life Sciences*, 56, 2073-2080.
- Lucas, V.S., & Laszlo, J. (1980). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy. *JAMA*, 243, 1241-1243.
- Lynn, A.B., & Herkenham, M. (1994). Localization of cannabinoid receptors and nonsaturable high-density cannabinoid binding sites in peripheral tissues of the rat: implications for receptor mediated immune modulation by cannabinoids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268, 1612-1623.
- Maldonado R. (2002). Study of cannabinoid dependence in animals, *Pharmacology and Therapeutics*, 95, 153-164.
- Maldonado R. and Rodríguez de Fonseca F. (2002). Cannabinoid addiction: Behavioral models and neural correlates, *Journal of Neuroscience*, 22, 3326-3331.
- Mallet, P. E., & Beninger, R. J. (1998). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, but not the endogenous cannabinoid receptor ligand anandamide, produces conditioned place avoidance. *Life Sciences*, 62, 2431-2439.
- Manzanas, J., Corchero, J., Romero, J., Fernandez Ruiz, J.J., Ramos, J.A., & Fuentes, J.A. (1999). Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20, 287-294.
- Μαρσέλος, Μ. (1997). *Εξαρτησιογόνες ουσίες*. Αθήνα: Τυπωθήτω.
- Martelotta, M. C., Cossu, G., Fattore, L., Gessa, G. L., & Fratta, W. (1998). Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience*, 85, 327-330.
- Martin B.R. (2002). Identification of the endogenous cannabinoid system through integrative pharmacological approaches, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301, 790-796.
- Martin, B.R., Sim-Selley, L.J., & Selley, D.E. (2004). Signaling pathways involved in the development of cannabinoid tolerance. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25, 325-330.
- Martin B.R., & Lichtman, A. H. (1998). Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiology of Disease*, 5, 447-461.
- Matsuda, L.A., Lolait, S.J., Brownstein, M.J., Young, A.C., & Bonner, T. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, 561-564.
- McGregor, I.S., Issakidis, C.N., & Prior, G. (1996). Aversive effects of the

- synthetic cannabinoid CP 55,940 in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53, 657-664.
- McPartland, J.M. (2004). Phylogenomic and chemotaxonomic analysis of the endocannabinoid system. *Brain Research Reviews*, 45, 18-29.
- Miller, L.L., & Brattonnier, R.J. (1983). Cannabis: Effects on memory and the cholinergic limbic system. *Psychological Bulletin*, 93, 441-456.
- Morral, A.R., McCaffrey, D.F., & Paddock, S.M. (2002). Reassessing the marijuana gateway effect. *Addiction*, 97, 1493-1504.
- Munro, S., Thomas, K.L., & Abu, S.M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365, 61-65.
- Palmer, S.L., Thakur, G.A., & Makriyannis, A. (2002). Cannabinergic ligands. *Chemistry and Physics of Lipids*, 121, 3-19.
- Παναγής, Γ.Θ. (2001). *Νευροεπιστήμη της συμπεριφοράς*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Παναγής, Γ. Θ. (1998). Βιοψυχολογία της ενίσχυσης και του εθισμού. *Ψυχολογία*, 5, 71-83.
- Παναγής, Γ.Θ., & Καστελλάκης, Α.Α. (1999). Ο εθισμός υπό το πρίσμα της βιοψυχολογίας και της ψυχοφαρμακολογίας: Νευρωνικοί μηχανισμοί και η σημασία τους στη θεραπεία. *Ψυχολογία*, 6, 55-71.
- Parker, L.A., & Gillies, T. (1995). THC-induced place and taste aversions in Lewis and Sprague-Dawley rats. *Behavioral Neuroscience*, 109, 71-78.
- Pertwee, R.G. (1988). The central pharmacology of psychotropic cannabinoids. *Pharmacology & Therapeutics*, 36, 189-261.
- Pertwee, R.G. (1995). Pharmacological, physiological and clinical implications of the discovery of cannabinoid receptors. In R. G. Pertwee (Ed.), *Cannabinoid receptors* (pp. 69-83). London, San Diego: Academic Press.
- Pertwee, R.G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors. *Pharmacology and Therapeutics*, 74, 129-180.
- Pertwee, R.G. (2000). Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Expert Opinions in the Investigation of Drugs*, 9, 1-19.
- Pertwee, R.G. (2001). Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology*, 63, 569-611.
- Pertwee, R.G. (2002). Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*, 95, 165-174.
- Piomelli, D., Giuffrida, A., Calignano, A., & Rodriguez de Fonseca, F. (2000). The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21, 218-224.
- Porter, A.C., & Felder, C.C. (2001). The endocannabinoid nervous system: u-

- nique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacology & Therapeutics*, 90, 45-60.
- Ramaekers, J.G., Berghaus, G., van Laar, M., & Drummer, O.H. (2004). Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 73, 109-119.
- Reddy, P.H., Williams, M., & Tagle, D.A. (1999). Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends in Neuroscience*, 22, 248-255.
- Rodriguez de Fonseca, F., Del Arco, I., Martin-Calderon, J.L., Gorriti, M.A., & Navarro, M. (1998). Role of endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiology of Disease*, 5, 483-501.
- Rodriguez de Fonseca, F., Carrera, M.A., Navarro, M., Koob, G.F., & Weiss, F. (1997). Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*, 276, 2050-2054.
- Romero J., Lastres-Becker I., de Miquel R., Berrendero F., Ramos J.A., & Fernández-Ruiz J. (2002). The endogenous cannabinoid system and the basal ganglia: biochemical, pharmacological, and therapeutics aspects. *Pharmacology and Therapeutics*, 95, 137-152.
- Russo, E.B., & McPartland, J.M. (2003). Cannabis is more than simply Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*, 165, 431-432.
- Salzet, M., Breton, C., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2000). Comparative biology of the endocannabinoid system. Possible role in the immune response. *European Journal of Biochemistry*, 267, 4917-4927.
- Sañudo-Peña, M.C., Tsou, K., & Walker, J.M. (1999). Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sciences*, 65, 703-713.
- Schlicker, E., & Kathmann, M. (2001). Modulation of neurotransmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22, 565-572.
- Smith, N.T. (2002). A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. *Addiction*, 97, 621-632.
- Stark, P., & Dews, P.B. (1980). Cannabinoids. I. Behavioral effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 214, 124-130.
- van der Stelt, M., & Di Marzo, V. (2004). Metabolic fate of endocannabinoids. *Current Neuropharmacology*, 2, 37-48.
- Van Ree, J. M., Slangen, J., & de Wied, D. (1978). Intravenous self-administration of drugs in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 20, 547-557.
- Varvel, S.A., Hamm, R.J., Martin, B.R., & Lichtmann, A.H. (2001). Differential effects of Δ^9 -THC on the spatial reference and working memory in mice. *Psychopharmacology*, 157, 142-150.

- Vlachou, S., Nomikos, G.G., & Panagis, G. (2003). WIN 55,212-2 decreases the reinforcing actions of cocaine through CB₁ cannabinoid receptor stimulation. *Behavioural Brain Research*, 141, 215-222.
- Vlachou, S., Nomikos, G.G., & Panagis, G. (2005). CB₁ cannabinoid receptor agonists increase intracranial self-stimulation thresholds in the rat. *Psychopharmacology*, 179, 498-508.
- Walker, J.M., Hughson, A.G., Martin, W.J., Strangman, N.M., & Tsou, K. (1999). The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sciences*, 65, 665-673.
- Welch, S.P., Thomas, C., & Patrick, G.S. (1995). Modulation of cannabinoid-induced antinociception after intracerebroventricular versus intrathecal administration to mice: possible mechanisms for interaction with morphine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272, 310-321.
- Wickelgren, I. (1997). Marijuana: Harder than thought? *Science*, 276, 1967-1968.
- Wiley, J.L., & Martin, B.R. (2002). Cannabinoid pharmacology: implications for additional cannabinoid receptor subtypes. *Chemistry and Physics of Lipids*, 121, 57-63.
- Williams, C.M., & Kirkham, T.C. (1999). Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB₁) receptors. *Psychopharmacology*, 143, 315-317.
- Wilson, R.I., & Nicoll, R.A. (2002). Endocannabinoid signaling in the brain. *Science*, 296, 678-682.
- Zimmer, L., & Morgan, J.P. (1997). *Marijuana myths, marijuana facts*. New York: Lindesmith Center.

Cannabinoids, brain and behavior

Georgios Panagis¹

ABSTRACT

During the last 15 years research has shown the existence of an endogenous system on the brain upon which the active ingredient of cannabis, $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC), exerts its actions. This system comprises cannabinoid receptors, endogenous ligands and enzymes for ligand biosynthesis and inactivation. The main function of the endocannabinoid system is to regulate synaptic transmission in excitatory and inhibitory pathways in the brain. The CB1 receptors are found predominantly in the brain with highest densities in the hippocampus, cerebellum, striatum and cortex. This localization justifies the effects of cannabinoids in the central nervous system. Central effects of cannabinoids include disruption of psychomotor behaviour, short-term memory impairment, antinociceptive actions, stimulation of appetite and antiemetic effects. There are controversial data in the literature concerning the addictive potential of cannabis. Many animal studies have shown that tolerance develops to most of the behavioural and physiological effects of $\Delta 9$ -THC. However, it is not clear that tolerance occurs to any significant extent in people who use infrequently modest amounts of marijuana. Although, classical drugs of abuse, that humans find pleasurable, can be shown to have positive reinforcing properties in animal behavioral models, it has been rather difficult to demonstrate the rewarding properties of $\Delta 9$ -THC or synthetic cannabinoid agonists in preclinical studies. In particular, many studies revealed that $\Delta 9$ -THC and cannabinoids have aversive properties. A significant withdrawal syndrome does not appear to occur in human cannabis users, although some symptoms comprising a psychological dependence have been reported in some users. Basic and clinical studies have shown that cannabis and cannabinoid agonists may have useful therapeutic implications. Medicines based on drugs that enhance the function of endocannabinoids may offer in the future novel therapeutic opportunities with improved safety and efficacy.

KEY WORDS: *Cannabis. $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol. Marijuana.*

1. Laboratory of Neuroscience and Behavior, Department of Psychology, University of Crete
panagis@psy.soc.uoc.gr