

KANNABİNOİDLER: ÖDÜLLENDİRİCİ VE BAĞIMLILIK YAPICI ETKİLERİNİN NÖROBİYOLOJİSİ VE NÖROPSİKOFARMAKOLOJİSİ ÜZERİNE BİR GÖZDEN GEÇİRME

Cannabinoids: A Review on Neurobiological and Neuropsychopharmacological Bases of Dependence and Rewarding Effects

Tevfik Alıcı¹, İ. Tayfun Uzbay²

ÖZET

Kannabinoidler ağrıyı gidermek ve bulantı-kusmayı önlemek gibi terapötik yararı olan etkilerin yanı sıra bağımlılığa yol açmak gibi olumsuz etkilere de sahiptir. Esrar, günümüzde en yaygın kötüye kullanılan yasadışı madde olmakla birlikte, bu bitkinin temel psikoaktif maddesi olan Δ^9 -Tetrahidrokannabinolün ödüllendirici etkisi ve bununla doğrudan ilişkili olan bağımlılık oluşturan etkisinin araştırılmasında deneysel modellerin kullanımı daha yakın tarihlere dayanmaktadır. Özgül kanabinoid reseptörlerinin ve bu reseptörlere bağlanan endojen ligandların keşfinden sonra ve seçici kannabinoid CB_1 reseptör antagonisti SR141716A ve transgenik modellerin sağladığı olanaklarla son yirmi yılda kanabinoidlerin ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinin altında yatan nöronal etki düzenekleri konusunda hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir. Bu derleme makalede, ilaç diskriminasyon yöntemi, koşullu yer tercihi, kendine-uygulama ve antagonistle presipite edilmiş yoksunluk sendromu gibi hayvan modelleri kullanılarak kannabinoidlerin ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkileri ve bu etkilerin altında yatan nöronal etki düzenekleri konusunda yapılan çalışmaların olabildiğince kapsamlı bir taraması ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kannabinoidler, ödüllendirme, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı.

ABSTRACT

Cannabinoids have been associated with a wide range of pharmacological effects, some of which have potential therapeutic benefit while others result in negative outcomes, such as abuse and dependence. Cannabis is the most commonly used illicit substance in the world, but only recently reliable preclinical models have become available for investigating the rewarding and addictive properties of its primary psychoactive constituent, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). Starting with the discovery of an endogenous brain cannabinoid system with specific receptors and their endogenous ligands, and through the use of the tools such as specific CB_1 receptor antagonist, SR141716A, and various transgenic models, considerable advances have been made in understanding the mechanisms underlying cannabinoid dependence. The objective of this review is to evaluate the results of various animal models, such as drug-discrimination, conditioned place preference, self-administration, and precipitated withdrawal, currently in use to facilitate our understanding of the rewarding and addictive properties of cannabinoids, and of the neurobiological mechanisms that may underlie these properties.

Key words: Cannabinoids, Reward, Substance abuse and dependence.

Bağımlılık Dergisi 2006; 7: 140-149

Journal of Dependence 2006; 7: 140-149

¹ Yrd. Doç. Dr. Muğla Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fak. Psikoloji Bölümü

² Prof. Dr. Güllhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Tevfik Alıcı, Muğla Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü 48170 Muğla – TURKEY
Elektronik Posta Adresi / E-mail address: tevfikalici@yahoo.com Telefon / Phone: +90 (252) 211 16 51

16 Mayıs 2006'da alınmış, 24 Temmuz 2006'da kabul edilmiştir. / Received May 16, 2006; accepted for publication July 24, 2006.

GİRİŞ

Esrar (kannabis), oldukça eski çağlardan beri bilinen ve bağımlılık yapan bir maddedir. Günümüzde, dünyada en yaygın kötüye kullanılan yasadışı maddedir. Esrarın kötüye kullanım sıklığı sigara, kafein ve alkolden hemen sonra gelir. Esrar bitkisinin içinde bulunan en etkin psikoaktif madde olan Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) ve türevleri (kannabinoidler), yalnızca madde bağımlılığı literatüründe değil, aynı zamanda potansiyel terapötik kullanımı açısından da son zamanlarda araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır.

Kannabinoidler analjezik ve antiemetik etkileri ile ağrıyı gidermeleri ve bulantı-kusmayı önlemelerinin yanı sıra öğrenme ve bellek fonksiyonlarını da bozmakta ve bağımlılığa yol açmaktadır. Bu noktadan hareketle kannabinoidlerin klinikte doğru yerde ve doğru zamanda kullanılması önem kazanmaktadır.

Yakın tarihlere kadar sinir sistemimizde kannabinoidlerin bağlandığı özgül reseptörlerin varlığının belirlenmemiş olması, farmakolojik etkilerinin altında yatan nöronal mekanizmaların anlaşılmasında en büyük engeli oluşturmuştur. Yüksek derecede lipofilik özelliklerine bağlı olarak, kannabinoidlerin pek çok etkisinde hücre zarının geçirgenliğinde yarattıkları özgül olmayan değişimlerin rol oynadığı düşünülmüştür (1). Özgül kannabinoid reseptörlerinin varlığına ilişkin ilk bulgular, kannabinoidleri kendi içlerinde karşılaştıran yapı-etki ilişkisi çalışmalarından (2) ve kannabinoidlerin nöroblastoma hücre kültürlerinde cAMP birikimini azalttığını gösteren verilerden elde edilmiştir. Özellikle ikinci bulgu, kannabinoidlerin güçlü bir şekilde G proteinine bağlı reseptör aktivasyonuna işaret etmiştir (3). CP55,940 gibi afinitesi yüksek sentetik kannabinoidlerin geliştirilmesiyle birlikte 1988'de in vitro bağlanma çalışmasıyla ilk kez özgül bir kannabinoid reseptörü bulunduğu saptanmıştır (4). Bunu izleyen çalışmalarda, ilk kannabinoid reseptör geni klonlanmış (5) ve otoradyografi tekniği kullanılarak beyinde bulunan kannabinoid reseptörlerinin dağılım haritası çıkarılmıştır (6). Kortekste, hipokampusta, serebellum ve bazal gangliyonların S. nigra, pars reticulata, ve globus pallidulus bölgelerinin yanı sıra, ventromedial striatum ve nükleus akkumbens bu reseptörlerin yoğun olduğu gözlenmiştir. Korteks ve hipokampusta bulunan reseptörler öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerle, bazal gangliyonlar ve serebellumdaki reseptörler motor fonksiyonları bozucu etkilerle, nükleus akkumbens ve ventromedial striatumdakiler ise

bağımlılık yapıcı etkilerle ilişkilendirilmiştir (6).

Şimdiye kadar en az iki kannabinoid reseptör geni klonlanmış olmakla birlikte, üçüncü bir reseptör için kanıtlar da bulunmaktadır (7). Bu reseptörlerden ilki olan CB₁ çoğunlukla beyin bölgelerinde dağılmış olmakla birlikte (6), bazı periferik organlarda da bulunduğu kaydedilmiştir (8). CB₁ reseptörü santral sinir sisteminde baskın olan kannabinoid reseptörü olması nedeniyle bazı kaynaklarda "beyin kannabinoid reseptörü" olarak da adlandırılmıştır (9). Öte yandan, CB₂ reseptörleri periferde bulunmuş ve kannabinoidlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileriyle ilişkilendirilmiştir (10). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, kannabinoidlerin davranışsal ve nöronal etkilerinin hemen hepsinin altında beyin CB₁ reseptör aktivasyonunun yattığını göstermektedir (9).

Özgül kannabinoid reseptörlerinin belirlenmesini izleyen çalışmalarda, kannabinoid reseptörlerine bağlanan anandamid ve 2-arachidonilglicerol gibi endojen kannabinoidlerin (endokannabinoidler) keşfi ile CP55,940 ve WIN55,212-2 gibi daha güçlü ve daha etkili sentetik agonistlerin yanı sıra SR-141716A gibi seçici kannabinoid CB₁ reseptörü antagonistlerinin sentezlenmesiyle son yirmi yılda kannabinoidlerin santral etkilerinin altında yatan nöronal etki düzenekleri konusunda hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir.

Bu derleme makalede, kannabinoidlerin ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkileri ve bu etkilerin altında yatan nöronal etki düzenekleri konusunda yapılan çalışmaların olabildiğince kapsamlı bir taraması ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

KANNABİNOİDLERİN ÖDÜLLENDİRİCİ VE BAĞIMLILIK YAPICI ETKİLERİ

Daha önce de belirtildiği gibi, cannabis (hint kenevir) bitkisinin bilinç değiştirmek, sarhoş olmak, keyiflenmek yada kafa bulmak amacıyla kullanımını 5000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Bu bitkinin temel psikoaktif maddesi Δ^9 -THC'dir ve bağımlılık yapıcı etkisi ile doğrudan ilişkili olan ödüllendirici etkisinin bu maddeden kaynaklandığı bilinmektedir. Bundan dolayı hayvanlarda bağımlılık ile ilişkili çalışmalarda genellikle Δ^9 -THC'nin kullanıldığı görülmektedir.

Kannabinoidlerin Diskriminatif Stimulus Oluşturucu Etkileri

İnsanlarda kannabinoidlerin ödüllendirici ve haz verici etkisini test etmeye yönelik olarak hayvanlarda geçerli ve güvenilir bir model yarat-

manın zor olması nedeniyle, ilaçların hayvanlarda yarattığı iç-duyumsal (interoceptive) uyarıcı etkiyi en doğrudan değerlendiren bir model olan "ilaç diskriminasyon (ayırt etme)" yöntemi kannabinoid araştırmalarında kullanılan en önemli testlerden birisidir (11). Bu yöntem, ilaçların ortaya çıkardığı iç-duyumsal etkilerinin operant koşullama düzeneğinde diskriminatif (ayırt edici) uyarıcı olarak kullanılıp, farklı ilaçların yarattığı iç-duyumsal etkilerin karşılaştırılmasına olanak sağlayan davranışsal bir modeldir. Gerçekte bu yöntem ile doğrudan ilaçların pekiştirici ve ödüllendirici etkileri ölçülemez. Öte yandan, insanlarda yada hayvan modellerinde pekiştirici etkisi olmayan antidepressanlar (12) yada antipsikotikler (13) gibi farklı türden ilaçların ortaya çıkardığı iç-duyumsal etkiler de bu yöntem ile rahatlıkla değerlendirilebilir.

İlaç diskriminasyon yönteminin birinci aşaması olan "diskriminasyon eğitimi" boyunca hayvanlara bir eğitim ilacı yada salin verildiğinde farklı tepkiler vermesi öğretilir. İkinci aşamada "genelleme" (yada bir başka adıyla, "yerine geçme" - substitution) ve antagonizma testleri yapılır. Genelleme testlerinde, eğitim ilacının farmakolojik etki düzeneklerine benzer etkilere yol açan ilaçlar eğitim ilacının yerine geçerken; antagonizma testlerinde ise bu ilacın farmakolojik etkilerini bloke eden ilaçlar genellikle diskriminatif uyarıcı etkilerini de bloke ederler (14).

Δ^9 -THC, kannabinoid diskriminasyon çalışmalarında en yaygın kullanılan eğitim ilacıdır. Δ^9 -THC'nin ortaya çıkardığı diskriminatif uyarıcı etkinin, yalnızca seçici olarak CB_1 reseptörüne bağlanan maddelere özgü olduğu anlaşılmaktadır. Yani, yalnızca diğer kannabinoidler Δ^9 -THC'yi salinden ayırt etmeye eğitilmiş hayvanlarda Δ^9 -THC'nin yerine geçmektedir (15,16). Üstelik, Δ^9 -THC'nin yerine geçme etkileriyle CB_1 reseptörlerine bağlanma afiniteleri arasında güvenilir bir ilişki saptanmıştır (17). Ayrıca yine belirgin ve güvenilir bir ilişki, diğer doğal psikoaktif kannabinoidlerin Δ^9 -THC'nin yerine geçmeleri ile insanlarda ortaya çıkardıkları subjektif haz verici (kafa bulucu) etkileri arasında da gözlenmiştir (18).

Kannabinoidler arasındaki genellemede gözlenen bu seçiciliğin ortaya konmasında başka kannabinoidler ve özellikle güçlü sentetik kannabinoidler de ilaç diskriminasyon yönteminde eğitim ilacı olarak kullanılmıştır. Örneğin, CP55,940'nin eğitim ilacı olarak kullanıldığı bir deneyde Δ^9 -THC ve WIN55,212-2 eğitim ilacının yerine geçmekle kalmayıp, sergiledikleri bu etki ile reseptör bağlanmasında CP55,940'ı yerinden etme (displacing) oranları arasında yine anlamlı bir ilişki saptanmış-

tır (19). Bir başka çalışmada ise eğitim ilacı olarak WIN55,212-2 kullanılmıştır ve beklentiler doğrultusunda CP55,940 ve Δ^9 -THC tam bir genellemeye yol açmıştır (20). Ayrıca, Δ^9 -THC ve diğer sentetik kannabinoidlerin ortaya çıkardığı bu diskriminatif uyarıcı etki, SR-141716A ön-uygulamasıyla tam olarak geri çevrilmiştir ki, bu da kannabinoidlerin diskriminatif uyarıcı etkilerinin altında CB_1 reseptör aktivasyonunun yattığını göstermektedir (20).

Yukarıda sıraladığımız diğer CB_1 agonistlerinin aksine, kannabinoid diskriminasyonunda endojen bir kannabinoid olan anandamidin test ilacı olarak kullanıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Maymunların yada sıçanların Δ^9 -THC'yi salinden ayırt etmeye eğitildiği çalışmalarda anandamid test edildiğinde, genelleme ya hiç gerçekleşmemiş, yada anandamidin tepki oranını neredeyse sıfıra indirecek kadar yüksek dozlarında gerçekleşmiştir (21,22). Bu sonuçlarda anandamidin hızlı metabolize olma özelliğinin oynadığı rol göz ardı edilmemiştir. Anandamidin daha duran analoglarından R-methanandamidin kullanıldığı çalışmalarda, beklentiler doğrultusunda tam bir genelleme kaydedilmiştir (22,23,24). Anandamid yada R-methanandamid genellemesinde bir başka belirleyici faktörün Δ^9 -THC'nin eğitim dozu olabileceği düşünülerek, bir başka çalışmada hayvanlar Δ^9 -THC'nin iki farklı dozuna eğitilmiş ve R-methanandamidin yalnızca düşük doz Δ^9 -THC'ye tam bir genelleme ortaya çıkardığı gözlenmiştir (23). Ancak, bu çalışmada Δ^9 -THC'nin her iki dozunu ayırt etme eğitiminde aynı hayvan grubu kullanılmıştır. Hayvanlar önce Δ^9 -THC'nin düşük dozuna eğitilmiş, test aşaması tamamlanmış ve daha sonra Δ^9 -THC'nin yüksek dozuna için eğitime başlanmıştır. Bu uygulamanın, "tarih etkisi" (history effect) nedeniyle bulguları yorumlamayı güçleştireceği düşünülerek bir başka çalışma planlanmış ve bu çalışmada Δ^9 -THC'nin benzer dozlarına iki farklı grup sıçan eğitilmiş ve elde edilen sonuçlar bu sefer farklı çıkmıştır. Bu çalışmada, her iki grup hayvanda R-methanandamid tam bir genellemeye yol açmıştır (25). Sonuç olarak, anandamidin diğer CB_1 reseptör agonistlerine genellemesinde tek faktörün anandamidin hızlı metabolizasyonu olduğu görülmektedir.

Koşullu Yer Tercihi

Koşullu yer tercihi, ilaçların ödüllendirici etkisini araştıran çalışmalarda kullanılan en eski davranışsal tekniklerden biridir. Bu yöntemin koşullama aşamasında hayvan, değişimli olarak, madde enjeksiyonundan sonra iki farklı fiziksel ortamdaki

birisine, vehikülden sonra diğerine kapatılır. Test aşamasında, iki bölmeyi ayıran kapı açılarak hayvana tercih hakkı tanınır. Denek maddeyle eşleşmiş ortamda daha fazla zaman geçiriyorsa maddenin etkisinin ödüllendirici olduğu varsayılır.

İnsanlarda bağımlılık yapıcı ilaçların neredeyse tümü bu teknikte hayvanların ilaçla eşleştirilmiş ortamı tercih etmelerine neden olmakla birlikte, kannabinoidlerden elde edilen veriler, çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmektedir. Kannabinoidlerin yer tercihinin neden oldukları çalışmalarda, bu etkinin genellikle doza bağlı ve tek bir dozda gerçekleştiği gözlenmektedir (26,27). Çalışmalarda birbirinden farklı dozlar kullanılması sonuçların yorumlanmasını daha da zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar kannabinoidlerin tercih yerine, kaçınma (aversion) oluşturduklarını bulmuşlardır (28). Kannabinoidlerin bu prosedürde net bir tercihe yol açtığı bulgular, üç grup araştırmacıdan gelmektedir (26,27,29). Bu maddelerin yer tercihi yaratmaları üç değişkenle yakından ilişkili görünmektedir. Bu değişkenler doz (26), zamanlama (26,29) ve kullanılan kannabinoidin etkinliğidir (27).

Koşullama aşamasında eşleştirme denemeleri arasındaki zaman aralığı 24 saat olduğunda, 1 mg/kg Δ^9 -THC etkisiz iken, 2 ve 4 mg/kg Δ^9 -THC'nin belirgin bir yer tercihinin yol açtığı bulunmuştur (26). Araştırmacılar denemeler arası zaman aralığını 48 saate yükselttiklerinde, 1 mg/kg Δ^9 -THC yer tercihinin yol açarken, 2 ve 4 mg/kg Δ^9 -THC'nin kaçınmaya yol açtığını görmüşlerdir. Araştırmacılar bu ilginç sonuçları Δ^9 -THC uygulamasını izleyen 24 saat içinde gözlenebilecek "keyifsizlik atağı" (dysphoria rebound) belirtileriyle açıklamaya çalışmışlardır. Denemeler arası zaman aralığı 24 saat olduğunda, bir sonraki deneme, keyifsizlik atağı sınırları içerisine düştüğünden, bu sırada verilen Δ^9 -THC'nin etkisini azaltacağını ve bu yüzden 1 mg/kg Δ^9 -THC dozunu etkisizleştirip, 2 ve 4 mg/kg Δ^9 -THC'yi ödüllendirici dozlara düşürdüğünü savunmuşlardır.

Kannabinoidlerle yer tercihi koşullaması ile ilişkili bir başka çalışmada (29) araştırmacılar önce deneklerin 1 mg/kg Δ^9 -THC'yi tercih etmediklerini bulmuştur. Daha sonra, deney başlamadan önce hayvanları aynı doza bir kere maruz bıraktıklarında, yer tercihi koşullamasının sonunda hayvanların bu dozu ödüllendirici bulduklarını gözlemişlerdir. Bu bulgulardan yola çıkarak, ilaç ödüllendirici bile olsa, ilk uygulamanın kaçınma yaratabileceğini ve bunun da, izleyen eşleştirmelerde ödüllendiriciliği maskeleyebileceğini savunmuşlardır. Halbuki, gerçekten de, ilaçların ilk uygulamada yarattıkları

itici etki, aynı zamanda bu ilaçların diskriminatif uyarıcı etkilerinin araştırılmasında kullanılan "tat kaçınma koşullaması" tekniğinin temelini oluşturmaktadır; çünkü yalnızca bir ilacın kendisi değil, bu ilaçla benzer uyarıcı etki taşıyan ilaçlara da hayvanın daha önceden bir kere maruz bırakılması, o ilacın ilk uygulamadaki iticiliğini önlemektedir (30).

Sonuç olarak, kötüye kullanılan ve bağımlılık yapan diğer bütün ilaçlar gibi, kannabinoidlerin de, uygun doz ve zaman aralığı kullanıldığında yer tercihi yarattığı anlaşılmaktadır. Ek olarak, bu etkinin hem CB₁ reseptör antagonisti SR141716A, hem de opiyat reseptör antagonisti nalokson tarafından geri çevrildiği gözlenmiştir (27). Aynı çalışmada, eroinin ortaya çıkardığı yer tercihi de SR141716A tarafından geri çevrilmiştir. Kannabinoidlerin yer tercihi ile belirlenen ödüllendirici etkilerinin temelinde, nükleus akkumbenste neden oldukları dopamin salınımını artırmalarının yattığı varsayılırsa, bu bulgular, kannabinoidlerin nükleus akkumbenste dopamin salınımını opioid reseptörleri ile sinerjik bir ilişki içinde artırdıklarına işaret etmektedir. Bağımlılık yapan maddelerin ödüllendirici etkilerinde başlıca rolü oynayan nükleus akkumbenste opioid ve kanabinoid reseptörlerinin anlamlı derecede yoğun olması da bu hipotezi desteklemektedir (31).

Kannabinoidlerde Kendine-Uygulama (Self-Administration) Deneyleri:

İnsanlarda bağımlılık yapan maddelerin ödüllendirici etkilerinin hayvanlarda test edilmesinde kullanılan en geçerli ve güvenilir modellerden biri "kendine-uygulama" (self-administration) düzeneğidir. Bu düzenekte, operant koşullama kutularında hayvanlara bir pedala basarak bu pedala bağlı olduğu bir enjektörden intravenöz olarak kendi kendilerine ilaç uygulamaları öğretilir. Maddenin miktarını ve uygulamanın sıklığını hayvan tümüyle kendisi belirler. Sigara, alkol, narkotikler ve stimulanlar gibi insanlar tarafından kötüye kullanılan tüm maddeler tutarlı olarak bu düzenekte hayvanlar tarafından da yüksek sıklıkta kendine uygulanmaktadır (32).

Kannabinoid literatüründe ilk kendine-uygulama çalışmaları, hayvanların bu maddeleri normal koşullar altında ya kendine-uygulamadıklarını (33,34), yada yalnızca belirli koşullar sağlandığında kendine-uygulamanın ortaya çıktığına işaret etmiştir (35,36,37). Örneğin, çalışmaların birinde (35), 36 gün süren zorunlu Δ^9 -THC uygulaması kesildikten ve bazı yoksunluk belirtileri ortaya

çıktıktan sonra rhesus maymunları bu maddeyi kendine-uygulamaya başlamışlardır. Bir başka çalışmada da (36), hayvanlar ancak fensiklidin gibi ödüllendirici etkisi yüksek başka bir maddeyi kendine-uygulamayı öğrendikten sonra Δ^9 -THC'yi kendine-uygulamışlardır. Bir diğer çalışmada ise (37) hayvanların Δ^9 -THC'yi kendine-uygulamaları için aç bırakılmaları gerekmiştir.

Daha yakın zamanlarda kannabinoidlerin kendine-uygulama düzeneklerinde daha net bulgular ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır. Daha güçlü ve etkili sentetik kannabinoidlerden WIN55,212-2'yi bağımlı olmayan (naiv) farelerin intravenöz yoldan belirgin şekilde kendine-uyguladıklarına işaret eden çalışmalar yayınlanmıştır (38,39). WIN55,212-2'nin ortaya çıkardığı bu etki SR-141716A tarafından geri çevrilmiştir (38). Benzer şekilde, sentetik bir kannabinoid olan CP55,940 da sıçanlar tarafından intraserebroventriküler yoldan kendine-uygulanmış ve bu etki yalnızca SR-141716A tarafından değil, aynı zamanda opiyat reseptör antagonisti nalokson tarafından da geri çevrilmiştir (39). Bir başka çalışmada da Δ^9 -THC'nin çok düşük dozlarını sequirrel maymunlar uzun süreli ve düzenli olarak kendilerine uygulamışlardır (40). Bu çalışmada da etki hem SR-141716A tarafından, hem de opiyat antagonisti naltrekson tarafından geri çevrilmiştir. Bu çalışmayı bize göre önemli kılan bir başka etken, kullanılan Δ^9 -THC dozunun insanların kullandıkları doza çok yakın olmasıdır. Tipik olarak laboratuvar hayvanlarında bağımlılık yaratmak için kullanılan doz, bu dozun oldukça üzerindedir (41). Bununla beraber, bu çalışmada kullanılan maymunlar daha önce kendilerine kokain uygulamışlardır. Kokain uygulamasının daha sonra hayvanların kendilerine Δ^9 -THC uygulamalarını mümkün kılmış yada kolaylaştırmış olabileceği olasılığına karşı, aynı laboratuardan bir başka grup araştırmacı, aynı çalışmayı daha önce başka bir ilaç kullanmamış olan maymunlar üzerinde denemiş ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (42).

Kannabinoidlerin neden deney hayvanları tarafından kendine uygulanmadığı uzun süre tartışılmış ve bu konuda bir kaç neden ileri sürülmüştür. Bu nedenler özetle şu şekilde sıralanabilir:

1- Kannabinoidlerin ödüllendirici yada haz verici etkilerinin ani olmaması (insanlarda 5-8 dakikalık bir gecikmeyle ortaya çıkar) nedeniyle operant koşullamanın gerçekleşmesi için gerekli olan ilaç etkisi ile pedala basma gibi operant tepkiler arasında izlerlik ilişkisinin (contingency) kurulamaması.

2- Sıçan ve farelerde kannabinoidlerin operant kutularda pedala basma oranını düşürme et-

kisi.

3- Δ^9 -THC'nin farmakolojik ve davranışsal etkilerinin uzun süre devam etmesi.

4- Sözü edilen çalışmaların bazılarında (33,34,36) itici ve anksiyojenik etki yaratacak kadar yüksek dozlarda Δ^9 -THC kullanılmış olması.

Mezolimik Dopamin Sistemi ve Kannabinoidler

Mezolimik dopamin sisteminin kannabinoid ve diğer bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici etkilerinde çok önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. İnsanlar tarafından kötüye kullanılan maddelerin hemen hepsinin ortak özelliği, mezolimik dopamin sisteminin önemli bir nöroanatomik oluşumu olan nükleus akkumbenste seçici olarak dopamin salınımını artırmaktır (43). Kanıtlar, endokannabinoidlerin postsinaptik hücreden salındığını ve presinaptik hücrede bulunan CB₁ reseptörleri uyararak bu hücreden salınan klasik nörotransmitterlerin salınımını inhibe ettiğini göstermektedir (44).

Daha önce de ifade edildiği gibi, CB₁ reseptörleri beyinde en yaygın reseptörler arasında yer almaktadır. Ventral tegmental alanda (VTA) ve nükleus akkumbenste önemli miktarlarda CB₁ reseptörü bulunmaktadır. Bununla birlikte, nükleus akkumbensin çevre alanlarında, merkez alanlarına göre anlamlı derecede daha fazla CB₁ reseptörü bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu bölgede CB₁ reseptörlerinin dopaminerjik hücrelerin terminal yada hücre gövdelerinde bulunmadığı da bilinmektedir (6,45).

Δ^9 -THC yada diğer kannabinoid agonistleri, nükleus akkumbenste dopamin salınımını artırmaktadır; ama bu etki, nükleus akkumbensin yalnızca kabuk alanları ile sınırlı görünmektedir (46). Diğer alanlarında ölçüm yapılan bir çalışmada bu etki görülmemiştir (47). Aynı zamanda, VTA'da bulunan dopaminerjik nöronlarda GABA-A reseptör aktivasyonu ile ortaya çıkarılan inhibitör postsinaptik akımların, kannabinoid reseptör agonistleriyle azaltıldığı gösterilmiştir (48). Bu verileri ve CB₁ reseptörlerinin bu bölgede dağılımını göz önünde bulunduran araştırmacılar, bu etkinin, endokannabinoidlerle GABA arasındaki etkileşimin bir ürünü olduğu sonucuna varmışlardır. Tıpkı opiyatlar gibi, VTA'dan giden GABA-erjik hücre terminallerinde bulunan CB₁ reseptörlerinin aktivasyonu, GABA salınımını azaltıp, nükleus akkumbenste dopaminerjik nöral aktiviteyi ve dolayısıyla dopamin salınımını artırmaktadır (48).

Kannabinoidlerin mezolimik dopamin sis-

teminde opioidlere benzer bir etkiye yol açması, aynı zamanda bu iki türden maddenin ödüllendirici etkilerini ölçen çalışmalarda gözlenen sinerjik ilişkiyi de açıklamaktadır. Örneğin, yakın tarihli bir çalışmada, CB₁ reseptör antagonisti SR-141716A, morfinle eşleştirilen koşullu yer tercihini önlemiştir (49). Bu çalışmada SR-141716A aynı zamanda, 5 gün boyunca morfin uygulanmış sıçanlarda nalokson ile presipite edilmiş yoksunluk belirtilerini de azaltmıştır. Başka çalışmalarda da, eroinin sıçanlarda kendine verilmesi SR-141716A tarafından (50), Δ⁹-THC'nin maymunlarda kendine verilmesi ise opioid antagonisti nalokson tarafından inhibe edilmiştir (40). Bu bulgular, kannabinoid reseptörü blokörlerinin, opiyat bağımlılığı tedavisinde yeni yaklaşımlara olanak sağlayabileceğini göstermektedir.

Kannabinoid Bağımlılığı ve Yoksunluk Sendromu

Esrar ve türevlerinin bağımlılık yapıcı etkisi olduğu bilinmekle birlikte (51), esrara ilişkin yoksunluk sendromu tartışmalı bir konudur. Aslında, esrarın yoksunluk belirtilerine yol açıp açmadığı sorusu önemli bir sorudur. Çünkü, esrar bağımlılarında bağımlılığı sürdüren en önemli etkenler arasında, yoksunluk belirtilerinin yaşanmış olması yada yaşanabileceği korkusu yer almaktadır (52). İnsanlarda esrarı bıraktıktan sonra ortaya çıkan yoksunluk belirtileri sorun oluşturmakla birlikte (53), DSM-IV'e göre esrara ilişkin yoksunluk belirtileri klinik olarak çok anlamlı bulunmamaktadır. Esrar yoksunluğunun görece hafif geçmesinin nedenleri arasında en önemlisi, Δ⁹-THC'nin alkol, kokain ve opioid gibi ilaçlara göre yarı-ömrünün çok uzun olmasıdır. Yine de, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, ve özellikle CB₁ reseptör antagonisti SR-141716A sentezlendikten sonra, esrarın yoksunluk sendromuna yol açabileceğine ve belirgin fiziksel bağımlılık oluşturduğuna ilişkin kanıtlar giderek çoğalmaktadır.

Deneysel çalışmalarda yoksunluk belirtilerini ortaya çıkarmak için genellikle iki yöntem uygulanır: Birincisinde, madde uzun süre uygulandıktan sonra ani olarak ya tümünden kesilir, yada anlamlı derecede azaltılır. Diğerinde ise, yine uzun süre madde uygulandıktan sonra yoksunluk belirtileri antagonist uygulanımı ile hızlı ve güçlendirilmiş olarak (presipite edilerek) ortaya çıkarılır. İnsanlarda gerçekleştirilen bırakma çalışmaları, tutarlı olarak kronik Δ⁹-THC uygulamasının sonunda anksiyete, sinirlilik hali, mide ağrıları ve iştahsızlık gibi yoksunluk belirtileri ortaya çıktığını göstermekte-

dir (52,53). Öte yandan hayvanlarda yapılan bırakma çalışmaları daha belirsiz sonuçlar doğurmaktadır. Kaymakçalan (35) rhesus maymunlarında kronik Δ⁹-THC uygulamasının sonunda hiperirritabilite, tremor ve anoreksi gibi yoksunluk belirtileri oluşturduğunu kaydetmiştir. Köpekler (54) ve sıçanlarla (55) yapılan benzer çalışmalarda ise yoksunluk belirtilerine rastlanmamıştır. Daha önce de belirtildiği gibi Δ⁹-THC'nin yarı-ömrünün çok uzun olması, ani yoksunluk belirtilerinin gözlenmesini zorlaştırmakla birlikte, kullanılan yöntem, ölçülen belirtiler, doz ve denek türünün de sonuçları belirleyen önemli etkenler olduğu görülmektedir.

CB₁ reseptör antagonisti SR-141716A'nın geliştirilmesi (56) kannabinoid literatüründe neredeyse bir dönüm noktası olmuştur. Kannabinoidlerin ağrı giderici, hipomotilite oluşturucu, hipotermik (56), bellek bozucu (57) ve diskriminatif uyarıcı (20) etkilerinin tümünü geri çeviren SR-141716A, kannabinoid çalışmalarında, her alanında büyük bir kolaylık sağlamıştır. Ayrıca, Δ⁹-THC'nin çok uzun yarı-ömründen kaynaklanan engeli kaldırması yoksunluk sendromu çalışmalarında özellikle yararlı olmuştur. Bu çalışmalarda kullanılan her denek türünün kendine özgü bir kannabinoid yoksunluk tablosu sergilediği güvenilir bir şekilde ortaya konmuştur. Sıçanlarda bu tablo, farklı çalışmalarda şiddeti değişkenlik göstermekle birlikte, ıslak köpek silkinmesi, lokomotor aktivitede aşırı artış, ön ekstremitelerde tremor, çiğneme, kafa sallama ve yalanma gibi stereotipik hareketlerde artış, spazm ve göz kapaklarının düşmesi gibi belirtileri içermektedir (58). Farelerde ön ekstremitelerde tremorları ve kafa sallama en güvenilir belirtilerdir (59). Diğer çalışmalarda bunlara ek olarak kamburlaşma (postür bozukluğu), çiğneme, sürekli koklama ve piloereksiyon gibi belirtiler de kaydedilmiştir (60).

Δ⁹-THC'nin yanı sıra WIN55,212-2 ve CP55,940 gibi güçlü kannabinoid agonistlerinin de SR-141716A ile hızlandırıldığında yoksunluk belirtilerine yol açtıkları tutarlı bir şekilde ortaya konmuş olmakla birlikte, anandamid çalışmaları farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Sıçanlara 4 gün boyunca sürekli olarak anandamid (25-100 mg/kg/gün) uygulanan bir çalışmada, SR-141716A verilmesi yoksunluk belirtilerine neden olmamıştır (61). Çok kısa-yarı ömrü göz önünde bulundurulduğunda anandamidin gerçekten fiziksel bağımlılık ve dolayısıyla yoksunluk sendromu yaratmayacağı beklenebilir. Aynı çalışmada anandamidin daha uzun ömürlü bir analogu olan 2-Me-F-AN'ın da yoksunluk yaratmamış olması, anandamid ile çelişkili sonuçlar bulunmasında başka etkenlerin katkısı ola-

bileceğine işaret etmektedir. Öte yandan, daha yakın tarihli bir çalışmada, 15 günlük anandamid uygulamasının sonunda, hem ilacın ani kesilmesi, hem de SR-141716A uygulamasıyla yoksunluk belirtileri ortaya çıkarılmıştır (62). Bu çalışmanın, anandamidin yoksunluk belirtilerine yol açtığını gösteren henüz tek çalışma olması, ve yoksunluk belirtilerinin anandamid uygulamasıyla geri çevrilememiş olması, konunun aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğuna işaret etmektedir.

Diğer Nörotransmitterlerle Etkileşimler

Kannabinoid sisteminin, pek çok moleküler ve davranışsal etkileriyle ilişkili olarak beynimizde GABA-erjik, glutamaterjik ve kolinerjik nörotransmitter sistemleriyle etkileşime girdiği bilinmektedir (63). Bununla beraber, ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinde dopaminerjik ve opioid sistemleriyle etkileşiminin ön plana çıktığını daha önce belirtmiştik. Kannabinoidlerin mezolimbik dopamin sisteminde iletimi ve aktivasyonu artırdığı, bunun da ödüllendirici etkileriyle yakından ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (46). Araştırmalar, kannabinoid sistemi ile dopaminerjik sistem arasındaki etkileşimin aynı zamanda kannabinoid yoksunluğunda da önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Örneğin, 6 günlük Δ^9 -THC uygulamasından sonra SR-141716A ile yoksunluk sendromu presipite edilmiş sıçanların mezolimbik sistemlerinde dopaminerjik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (64). Fakat, benzer bulgularla sonuçlanan bir başka çalışmada (65) Δ^9 -THC'ye bağımlı sıçanlarda CB₁ reseptör antagonisti SR-141716A ile presipite edilmiş yoksunluk belirtileri D₁ ve D₂ dopamin reseptör agonistleri tarafından azaltılamamıştır. Önceki bulguları da göz önüne aldığımızda, mezolimbik dopaminerjik aktivasyonun, kannabinoid yoksunluğunda gözlenen somatik belirtilerden ziyade ödüllendirici etkilerle ilişkili olduğunu ileri sürebiliriz.

Kannabinoidlerle opioidlerin ödüllendirici etkileri arasında gözlenen sinerjik ilişki bu maddelerin yoksunluk belirtileri arasında da gözlenmektedir. Örneğin, fiziksel kannabinoid bağımlısı yapılmış sıçanlara nalokson enjeksiyonu, opioidlere benzer bir yoksunluk sendromuna yol açmıştır (66). Benzer şekilde, opioidlere bağımlı yapılmış sıçanlarda CB₁ reseptör antagonisti SR-141716A enjeksiyonu da opioid yoksunluk sendromuna yol açmaktadır (66). Ayrıca, opioidlere bağımlı hayvanlarda ortaya çıkan yoksunluk belirtilerinin şiddeti, kannabinoidler tarafından anlamlı ölçüde

azaltılmıştır (60,67). Son olarak, morfin ve Δ^9 -THC arasında çapraz tolerans gelişmesi ve morfine tolerans geliştirmiş hayvanların beyinlerinde kannabinoid reseptörüne bağlanma miktarında bir değişme olmaması, yada Δ^9 -THC'ye tolerans geliştirmiş hayvanların beyinde opiyat reseptörlerine bağlanma miktarında bir değişme olmaması, bu iki sistem arasında gözlenen etkileşimin reseptör sonrası olaylar sırasında gerçekleştiğine işaret etmektedir (68).

SONUÇ

Kannabinoid bağımlılığı konusunda son on yılda büyük bir ilerlemenin kaydedildiği görülmektedir. Stimulan yada opioidler gibi diğer bağımlılık yapıcı "drug-madde" sınıflarında olduğu gibi, kannabinoidlerin ödüllendirici etkilerini ve bunların altında yatan nöronal mekanizmaları çalışmak için güvenilir teknik ve yöntemlerin yanı sıra, kannabinoid sistemine etki eden yeni kuşak ilaçların geliştirilmiş olması, bağımlılık potansiyelinden arındırılmış, yalnızca terapötik amaçlar için kullanılacak kannabinoid ilaçların keşfinde önemli adımlar teşkil etmektedir. Uzun süre esrar kullanan insanlarda bıraktıktan sonra ciddi yoksunluk belirtileri gözlenmekle birlikte, bu belirtilerin klinik olarak anlamlı olup olmadığı hala tartışmalı bir konudur. CB₁ reseptör antagonisti SA141716A'nin kullanılması, hayvanlarda presipite edilmiş güçlü yoksunluk belirtilerinin gözlenmesine olanak sağlamıştır. Kannabinoid yoksunluk yada bağımlılığının altında cAMP hücre-içi iletim sistemi yatıyor gibi görünmektedir. Ayrıca, opioidlerin ve kannabinoidlerin ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkileri arasında gözlenen sinerjik ilişki, madde bağımlılığının tedavisi açısından araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Hillard CH, Harris RA, Bloom AS. Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipid vesicles: Fluorescence studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232: 579-588.
- 2- Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 151-178.
- 3- Howlett AC, Qualy JM, Khachatrian LL. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Mol Pharm* 1986; 29: 307-313.
- 4- Devane WA, Dysarz FAI, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and character-

- rization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharm* 1988; 34: 605-613.
- 5- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AL, Bonner TA. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.
 - 6- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR et al. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991; 11: 563-583.
 - 7- Breivogel CS, Griffin D, Di Marzo V, Martin BR. Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol Pharmacol* 2001; 60:155-163.
 - 8- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 129-180.
 - 9- Breivogel CS, Childers S.R. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 417-431.
 - 10- Munro, S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
 - 11- Wiley JL. Cannabis: discrimination of "internal bliss". *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64: 257-260.
 - 12- Alici T, Kayir H, Aygoren MO, Saglam E, Uzbay IT. Discriminative stimulus properties of tianeptine. *Psychopharmacology* 2006; 183: 446-451.
 - 13- Prus AJ, Philibin SD, Pehrson AL, Porter JH. Discriminative stimulus properties of the atypical antipsychotic drug clozapine in rats trained to discriminate 1.25 mg/kg clozapine vs. 5.0 mg/kg clozapine vs. vehicle. *Behav Pharmacol* 2006; 17: 185-194.
 - 14- Uzbay İ.T. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2004: 125-128, 153-154.
 - 15- Wiley JL, Huffman JW, Balster RL, Martin BR. Pharmacological specificity of the discriminative stimulus effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 1995; 40: 81-86.
 - 16- Barrett RL, Wiley JL, Balster RL, Martin BR. Pharmacological specificity of the discriminative stimulus effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in rats. *Psychopharmacology* 1995; 118: 419-424.
 - 17- Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BL. Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 201-209.
 - 18- Balster,R.L., Prescott,W.R. Delta-9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats as a model for cannabis intoxication. *Neuroscience and behavioral Reviews*. 1992; 15:55-62.
 - 19- Wiley JL, Barrett L, Lowe J, Balster RL, Martin BR. Discriminative stimulus effects of CP 55,940 and structurally dissimilar cannabinoids in rats. *Neuropharmacology* 1995; 34: 669-676.
 - 20- Perio A, Rinaldi-Carmona M, Maruani J et al. Central medication of the cannabinoid cue: activity of a selective CB1 antagonist, SR141716A. *Behav Pharmacol* 1996; 7: 65-71.
 - 21- Wiley JL, Golden KM, Ryan WJ et al. Evaluation of cannabimimetic discriminative stimulus effects of anandamide and methylated fluoranandamide in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58: 1139-1143.
 - 22- Burkey RT, Nation JR. (R)-Methanandamide, but not anandamide, substitutes for delta-9-THC in drug discrimination procedure. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997; 5: 195-202.
 - 23- Jarbe TU, Lamb RJ, Makriyannis A, Goutopoulos A. Delta-9-THC training dose as determinant for (R)-Methanandamide generalization in rats. *Psychopharmacology* 1998; 140: 519-522.
 - 24- Alici T, Appel JB. Increasing the selectivity of the discriminative stimulus effects of delta-9-tetrahydrocannabinol: complete substitution with (R)-methanandamide. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 79: 431-437.
 - 25- Alici T. Increasing the selectivity of the discriminative stimulus effects of delta-9-tetrahydrocannabinol. 4th National Congress of Biological Psychiatry. 2003: 167-168.
 - 26- Lepore V, Vorel SR, Lowinson J, Gardner EL. Conditioned place preference induced by delta-9-tetrahydrocannabinol: comparison with cocaine, morphine, and food reward. *Life Sci* 1995; 56: 2073-2080.
 - 27- Braida D, Pozzi M, Parolaro D, Sala M. Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: interaction with the opioid system. *Neuroscience* 2001; 104: 923-926.
 - 28- Mallet P, Beninger RJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol, but not the endogenous ligand anandamide produces conditioned place avoidance. *Life Sci* 1995; 62: 2431-2439.
 - 29- Valjent E, MaldonadoR. A behavioral model to reveal place preference to delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharma-*

- cology 2000; 147: 436-438.
- 30- Brendson HH, Broekkamp CL. Comparison of stimulus properties of fluoxetine and 5-HT receptor agonists in a conditioned taste aversion procedure. *Eur J Pharmacol* 1994; 253: 83-89.
 - 31- Gardner EL, Vorel SR. Cannabinoid transmission and reward related events. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 502-533.
 - 32- Yokel RA. Intravenous self-administration: response rates, the effects of pharmacological challenges, and drug preference. In: Bozarth, M.A. (ed) *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*. New York: Springer, 1987: 1-33.
 - 33- Harris RT, Waters W, Mclendon D. Evaluation of reinforcing capability of delta-9-tetrahydrocannabinol in monkeys. *Psychopharmacologia* 1974; 37: 23-29.
 - 34- Mansbach RS, Nicholson KL, Martin BR, Balster RL. Failure of delta-9-tetrahydrocannabinol and CP 55,940 to maintain intravenous self-administration under a fixed-interval schedule in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1994; 5: 219-225.
 - 35- Kaymakçalan S. Physiology and psychological dependence on THC in rhesus monkeys. In: Paton WDM, Crown J (eds) *Cannabis and Its derivatives*. London: Oxford University Press, 1972: 142-149.
 - 36- Pickens R, Thompson T, Muchow DC. Cannabis and phenylcyclidine self-administered by animals. In: Goldfarb L, Hoffmeister F (eds) *Psychic Dependence (Bayer Symposium IV)* New York: Springer, 1973: 78-86.
 - 37- Takahashi RN, Singer G. Effects of body weight levels on cannabis self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 13: 877-881.
 - 38- Martellotta MC, Cossu G, Fattore L, Gessa GL, Fratta W. Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience* 1998; 85: 327-330.
 - 39- Braida D, Pozzi M, Parolaro D, Sala M. Intracerebral self-administration of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in the rat: interaction with the opioid system. *Eur J Pharmacol* 2001; 413: 227-234.
 - 40- Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient in marijuana in squirrel monkeys. *Nature Neurosci* 2001; 3: 1073-1074.
 - 41- Cook SA, Lowe JA, Martin BR. CB1 receptor antagonist precipitates withdrawal in mice exposed to delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Pharm Exp Ther* 1998; 285:1150-1156.
 - 42- Justinova Z, Tanda G, Redhi G.H., Goldberg S.R. Self-administration of delta-9-tetrahydrocannabinol by drug naive squirrel monkeys. *Psychopharmacology* 2003; 169: 135-140.
 - 43- Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 215-238.
 - 44- Ralevic Y. Cannabinoid modulation of peripheral autonomic and sensory neurotransmission. *Eur J Pharmacol* 2003; 472: 1-21.
 - 45- Julian MD, Martin AB, Cuellar B. Neuroanatomical relationship between type 1 cannabinoid receptors and dopaminergic systems in the rat basal ganglia. *Neuroscience* 2003; 119: 309-318.
 - 46- Cheer JF, Wassum KM, Heien ML, Phillips PE, Wightman RM. Cannabinoids enhance sub-second dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci* 2004; 24: 4393-4400.
 - 47- Castaneda E, Moss DE, Oddie SD, Whishaw IQ. THC does not affect striatal dopamine release: microdialysis in freely moving rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 587-591.
 - 48- Szabo B, Siemes S, Wallmichrath I. Inhibition of GABAergic neurotransmission in the ventral tegmental area by cannabinoids. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 2057-2061.
 - 49- Mas-Nieto M, Pommier B, Tzavara ET et al. Reduction of opioid dependence by the CB1 antagonist SR141716A in mice: evaluation of the interest in pharmacotherapy of opioid addiction. *Br. J Pharmacol* 2001; 132: 1809-1816.
 - 50- Navarro M, Carrera MR, Fratta W et al. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J. Neurosci* 2001; 21: 5344-5350.
 - 51- Swift W, Hall W, Copeland J. One year follow-up of cannabis dependence among long-term users in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Depend* 2000; 59: 309-318.
 - 52- Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology* 1999; 141: 395-404.
 - 53- Jones RT, Benowitz N, Bachman J. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann NY Acad Sci* 1976; 282: 221-239.
 - 54- McMillan DE, Dewey WL, Harris LS. Character-

- ristics of delta-9-tetrahydrocannabinol tolerance. *Ann NY Acad Sci USA* 1971; 191: 83-99.
- 55- Aceto M, Scates S, Lowe J, Martin B. Dependence on delta-9-tetrahydrocannabinol: studies on precipitated and abrupt withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1290-1295.
- 56- Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heulme M et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994; 350: 240-244.
- 57- Mallet PE, Beninger RJ. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by delta-9-tetrahydrocannabinol or anandamide. *Psychopharmacology* 1998; 140: 11-19.
- 58- Aceto M, Scates S, Lowe J, Martin B. Cannabinoid precipitated withdrawal by the selective cannabinoid receptor antagonist, SR141716A. *Eur J Pharmacol* 1995; 282: R1-R2.
- 59- Litchman AH, Seikh SS, Loh HH, Martin BR. Opioid and cannabinoid modulation of precipitated withdrawal in delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine-dependent mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298:1007-1014.
- 60- Valverde O, Maldonado R, Valjent E, Zimmer AM, Zimmer A. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in preproenkephalin knockout mice. *J Neurosci* 2000; 20: 9284-9289.
- 61- Aceto MD, Scates SM, Razdan RK, Martin BR. Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential. *J Pharm Exp Ther* 1998; 287: 598-605.
- 62- Costa B, Giagnoni G, Colleoni M. Precipitated and spontaneous withdrawal in rats tolerant to anandamide. *Psychopharmacology* 2001; 149: 121-128.
- 63- Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 315-348.
- 64- Gessa GL, Casu MA, Carta G, Mascia MS. Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial-prefrontal cortex and hippocampus, reversal by SR141716A. *Eur J Pharmacol* 1998; 355:119-124.
- 65- Sanudo-Pena M.C, Tsou K, Delay ER et al. Endogenous cannabinoids as an aversive or counter-rewarding system in the rat. *Neurosci Lett* 1999; 223: 125-128.
- 66- Navarro M, Chowen J, Rocio A et al. CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport* 1998; 9: 3397-3402.
- 67- Vela G, Ruiz-Gayo M, Fuentes JA. Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine. *Neuropharmacology* 1995; 34: 665-668.
- 68- Thorat SN, Bhargava HN. Evidence for a bidirectional cross-tolerance between morphine and delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. *Eur J Pharmacol* 1994; 260: 5-13.