

MARIHUANA i KANNABINOIDY

CO DALEJ ?

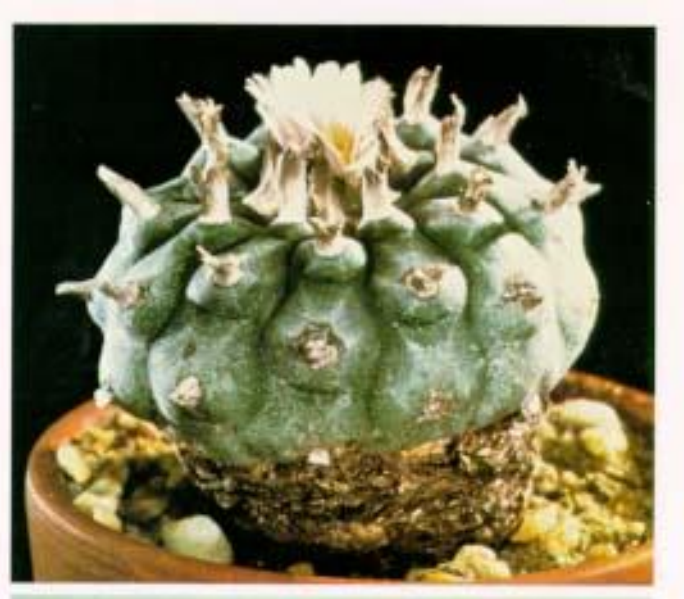
Prof. Wojciech Kostowski czł. koresp. PAN



Copyright Polska Akademia Nauk
2013



Copyright Polska Akademia Nauk
2013





Copyright Polska Akademia Nauk
2013

Salvia divinorum



Copyright Polska Akademia Nauk
Sierra Mazateca (Meksyk) Odkryta 1939
2013

Konopie w Polsce

- Uczniowie klas 2. ponadgimnazjalnych i 3. Gimnazjalnych: przynajmniej raz w życiu kontakt z konopiami – 37% i 24% , a w ciągu ostatnich 30 dni – 15% i 11%.

HISTORIA

- Indie: teksty staroindyjskie, księgi Wedy
- Chiny: Szen Nung 2800 r.p.n.e konopie jako włókno ale też jako lek (p. malarii, p.bólowy, p.reumatyczny)

Konopie na półkuli zachodniej

- Sprowadzone wraz z niewolnikami z Afryki
- Z Meksyku przeniknęły do USA w początku XX wieku
- 1914 Harrison Narcotic Act
- 1937 Marihuana Tax Act

HISTORIA

- Jean Moreau de Tours (1845) pierwszy medyczny opis psychotropowych działań konopi (urojenia, omamy, stan ekstazy)



Copyright Polska Akademia Nauk
2013

Charles Baudelaire (1821-1867)

- Poemat Haszyszu

„Haszysz daje, lub przynajmniej powiększa geniusz, jednak zapomina się przy tym, że w naturze haszyszu leży ograniczenie naszej wolnej woli”

„demon wiążący wolę”

- Sztuczne Rajy

Wino Marianiego. Peyotl.

- Czerwone wino + sproszkowane liście koka
Jules Massenet (1842- 1912), Charles
Gounod (1818-1893)
- Peyotl - Aldous Huxley (1984-1963)
Stanisław Ignacy Witkiewicz
(1885-1939)



Copyright Polska Akademia Nauk
2013

KONOPIE

szuszone kwiaty i liście

- *Marihuana* (USA), *Blunty* (cygara) (USA)
- *Ganja* (Algieria, Maroko)
- *Bang* (Indie)
- *Grifa* (Meksyk)
- Inne nazwy – *Dagga*, *Riamba* (Afr. Poł.),
Chiva (Afr. Płn.)

KONOPIE - HASZYSZ

żywica kwiatów żeńskich

- HaszysZ (*sprasowana żywica palona z tytoniem jako 'jointy'*) (*rejon śródziemnomorski*)
- Charas (*Indie*)



HASZYSZ

Copyright Polska Akademia Nauk

2013

SKŁADNIKI CZYNNNE KONOPII

- Δ -9 TETRAHYDROKANNABINOL
(THC)
- Δ -8 TETRAHYDROKANNABINOL
- KANNABINOL
- KANNABIDIOL

- ok. 60 kannabinoli. Metabolity (t05)

POTENCJALNE DZIAŁANIA LECZNICZE

- Przeciwbólowe
- Przeciwwymiotne
- Zwiotczające mm. prążkowane
- Obniżane ciśnienia śródgałkowego
- Przeciwdrgawkowe
- Zwiększenie łaknienia
- Przeciwparkinsonowskie (?)

δ^9 Tetrahydrokannabinol (THC) jako lek

- DRONABINOL stos. W USA jako lek przeciwwymiotny i przeciwpastyczny (próby w stwardnieniu rozsianym, *sclerosis multiplex*)
- NABILON stos. w tym samym celu w W.Brytanii
- SATIVEX (USA, W.Brytania.)

DZIAŁANIA PSYCHOTROPOWE

- Wzmożenie nastroju. Euforia
- Pobudzenie wyobraźni
- Wzrost percepcji i wrażliwości na bodźce
- Zaburzenie percepcji czasu
- Osłabienie koncentracji i podzielności uwagi
- Wzrost łaknienia
- Osłabienie pamięci krótkotrwałej

DZIAŁANIA OGÓLNE

- Przyśpieszenie rytmu serca (*tachycardia*)
- Rozszerzenie naczyń krwionośnych
(zaczerwienienie spojówek, obrzęk powiek)
- Palenie – problemy ze strony dróg oddechowych (benzopireny, benzoantraceny)

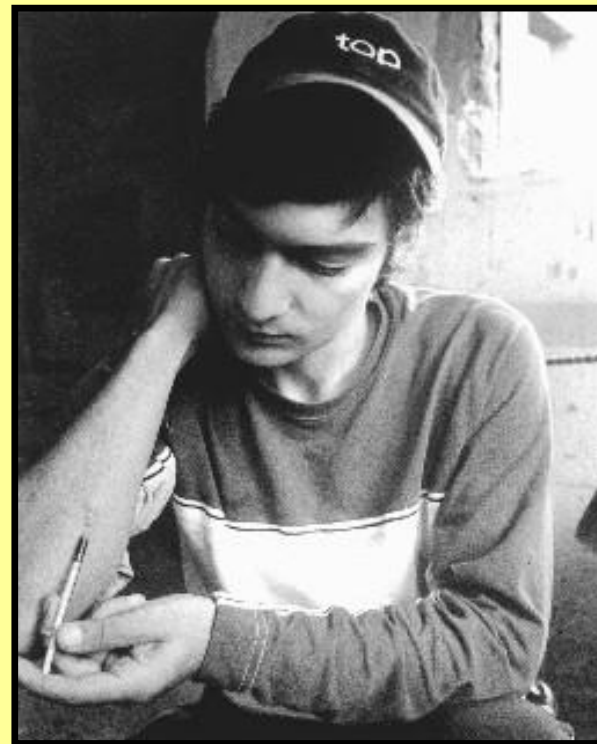
Okazjonalne palenie marihuany

- Faza dobrego samopoczucia, euforia ,
napady śmiechu
- Faza wzmożonej wrażliwości na bodźce,
zaburzenie poczucia czasu, niekiedy reakcje
lękowe
- Faza ekstazy i sen

Zatrucia konopiami

- Generalnie nie zagrażają życiu, powodują jednak niepokojące zaburzenia psychiczne takie jak omamy (wzrokowe, słuchowe), urojenia (niekiedy prześladowcze), depersonalizacja, lęk, niepokój.

UZALEŻNIENIE



uzależnienia

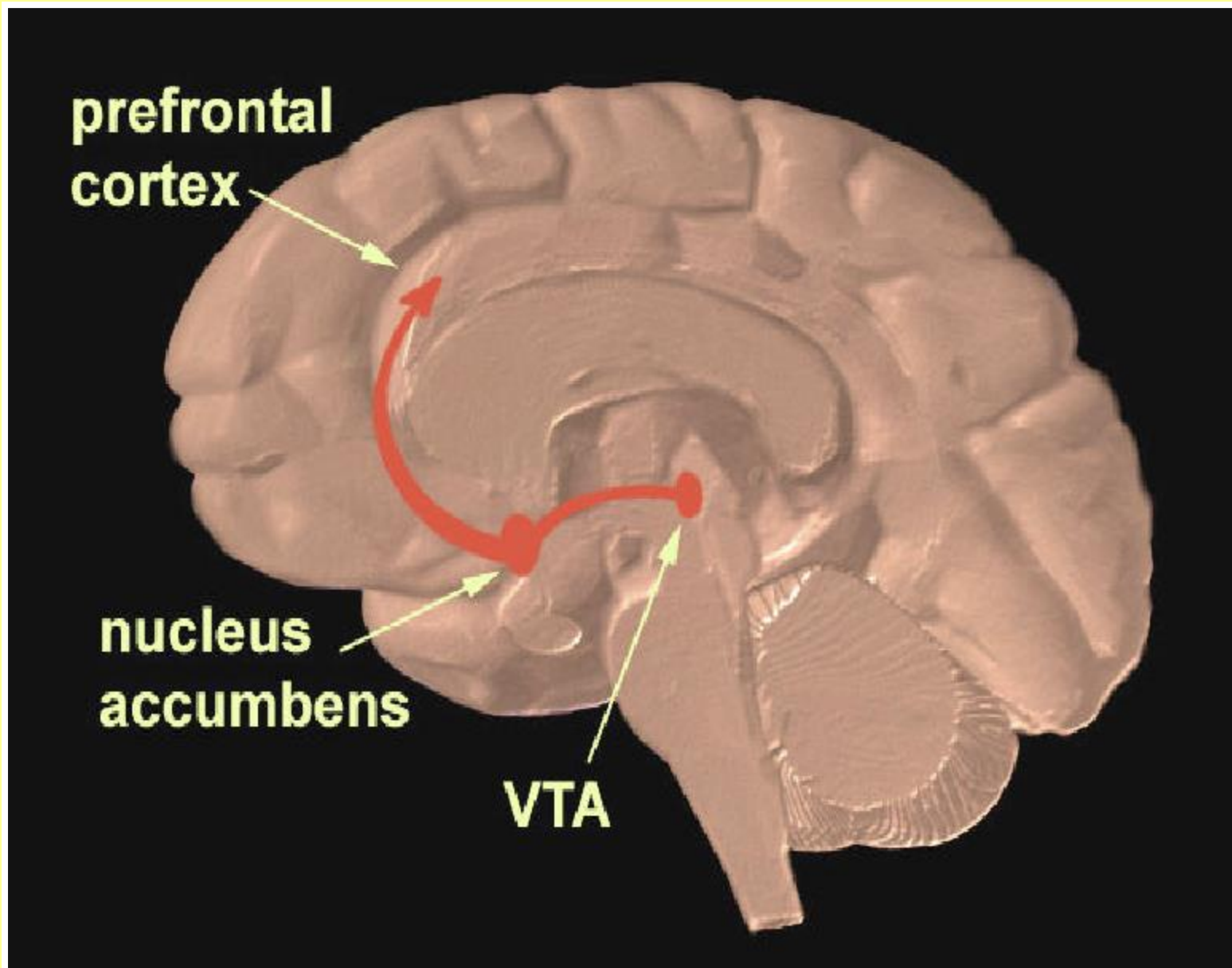


UZALEŻNIENIE

- **UTRATA KONTROLI NAD ZACHOWANIEM. KONCENTRACJA NA POSZUKIWANIU NARKOTYKU**
- **TRWAŁOŚĆ PROCESU**
- **SKŁONNOŚĆ DO NAWROTU NAWET PO DŁUGIM OKRESIE ABSTYNENCJI**
- **GŁÓD NARKOTYKU (craving)**
- **SZKODY SOMATYCZNE I PSYCHOLOGICZNE**

NARKOMANIA

- STAŁE LUB OKRESOWE PRZYJMOWANIE W CELACH NIEMEDYCZNYCH ŚRODKÓW PSYCHOAKTYWNYCH ODURZAJACYCH , W WYNIKU CZEGO MOŻE POWSTAĆ LUB POWSTAJE UZALEŻNIENIE (WHO)



**prefrontal
cortex**

**nucleus
accumbens**

VTA

Potencjał uzależniający

wg. Antony, Warner i Kessler 1994

- Nikotyna 32%
- Heroina 23 %
- Kokaina 17%
- Alkohol 15%
- Marihuana 9%
- „Dołowniki” 5% („klubowe”) (Flunitrazepam, Metakwalon, GHB)
- Halucynogeny 4%

Potencjał uzależniający

wg. Eriksona, Javors i Morgan, 2007

- WYSOKI

Heroina

Opioidy

Nikotyna

Kokaina, „krak”

Alkohol

Amfetamina

NISKI

Kodeina

Buprenorfina

Marihuana

Halucynogeny

Ketamina

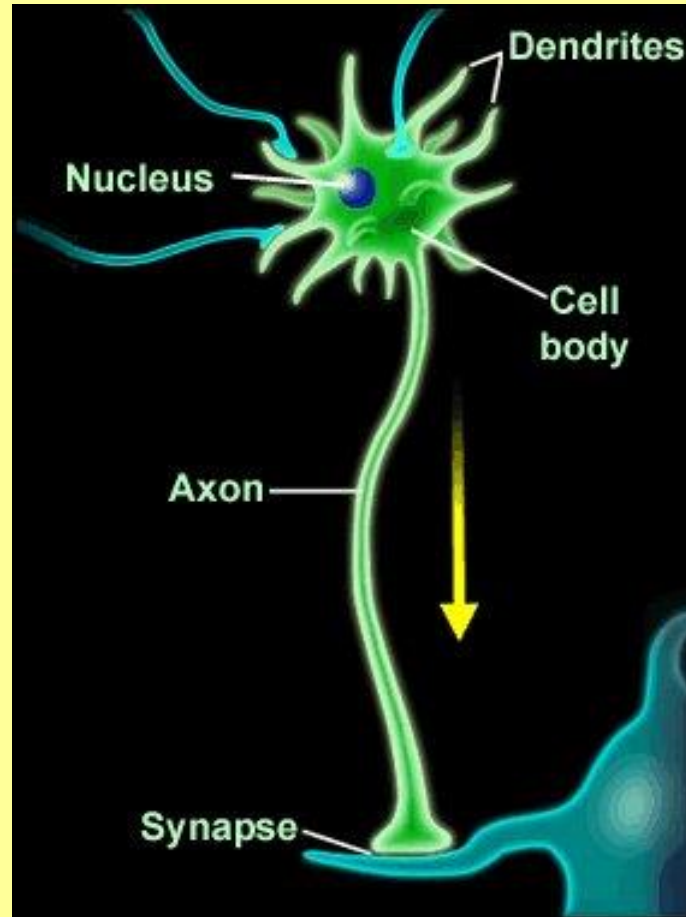
Inhalanty

Konopie a uzależnienie od narkotyków *twardych*

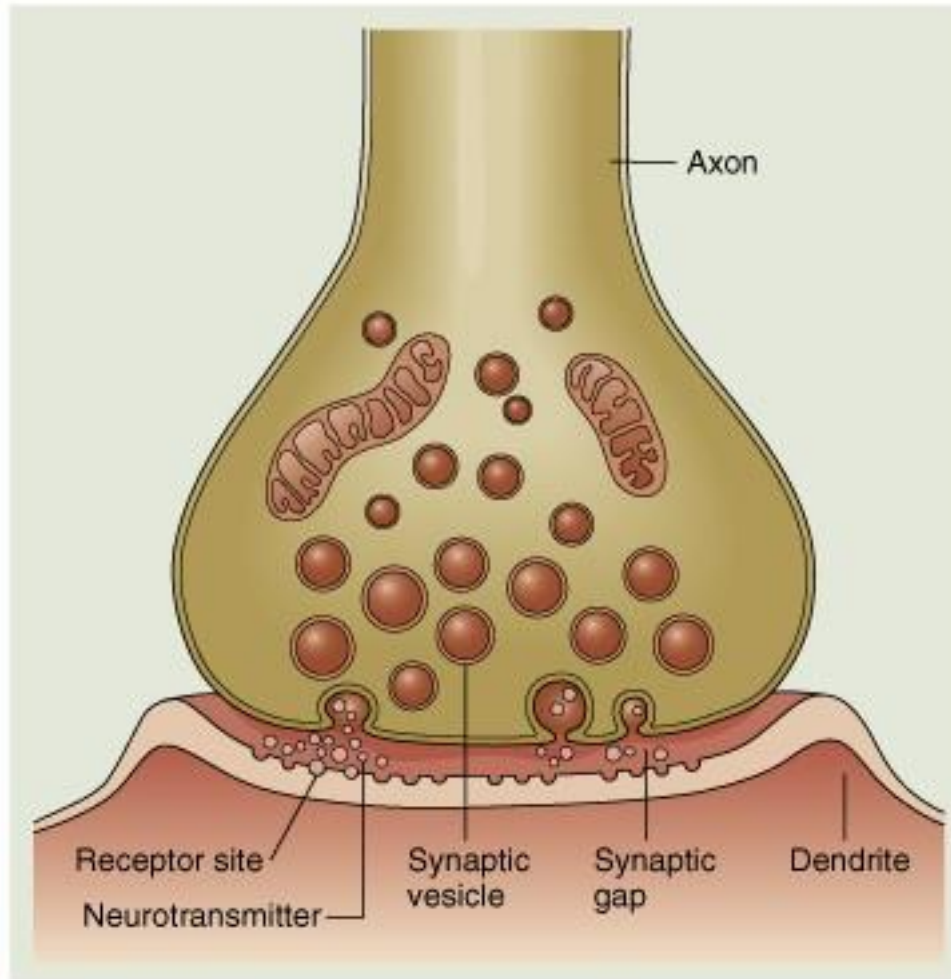
- Czy okazjonalne przyjmowanie konopi może być okresem poprzedzającym przyjmowanie narkotyków „twardych” i alkoholu ?

Neurobiologia kannabinoidów

- **Endokannabinoidy**: endogenne substancje przekąźnikowe (ew. neuromodulatory)
- ANANDAMID (arachidonyloetanolamina),
- 2AG (2-arachidonyloglycerol),
- Arachidonylodopamina
- Wirodhamina Noladyna



DOPAMINA



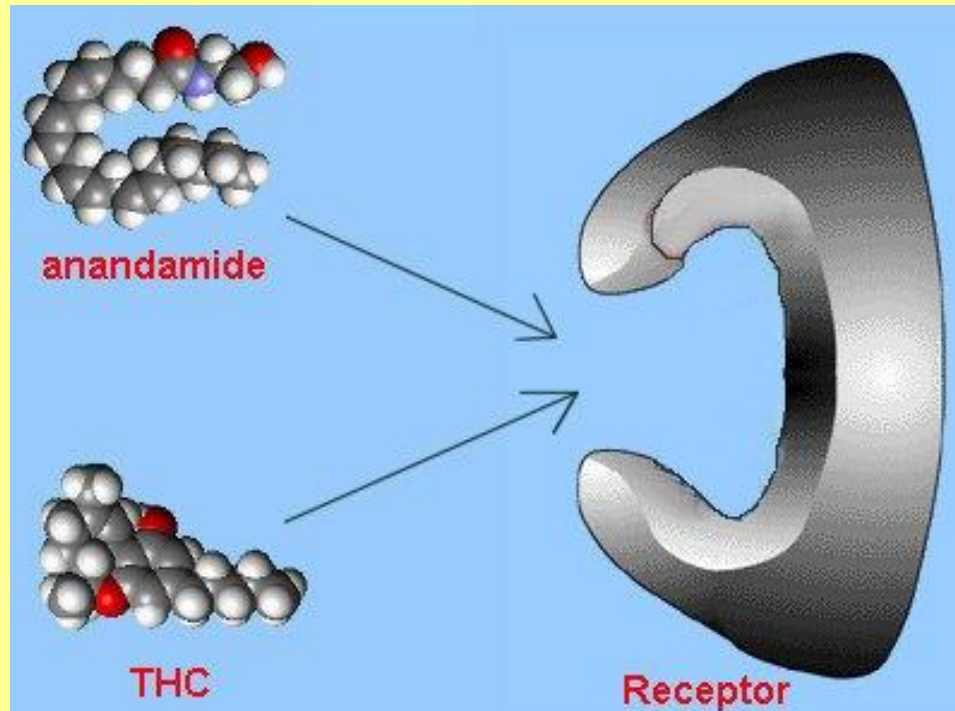
© 2000 John Wiley & Sons, Inc.

ENDOKANNABINOIDY

- Anandamid – pełny agonista receptora CB1, częściowy agonista rec. CB2
- 2AG – silny agonista rec CB1

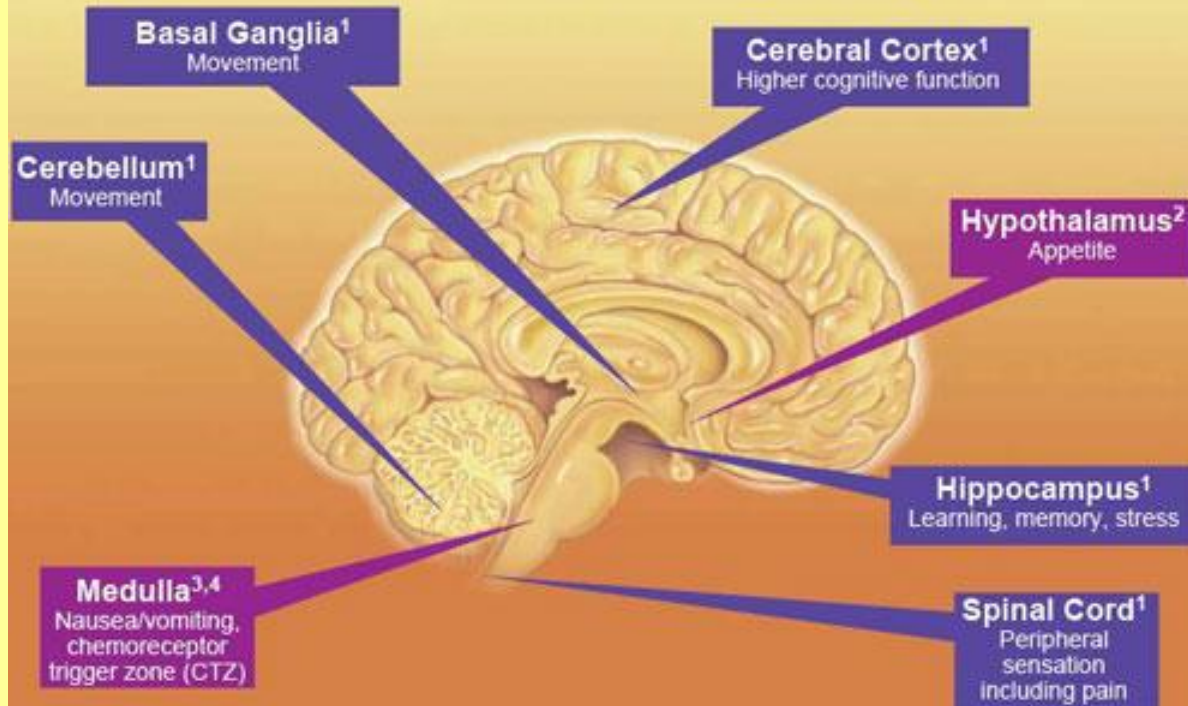
Receptory kannabinoidowe

- Rec. CB1 : percepcja bólu, procesy emocjonalne, poznawcze, motywacja
- ANANDAMID działa też na receptor TRPV1, podtyp receptora waniloidowego (kapsaicynowego) – na neuronach DA prążkowiec oraz na neuronach piramidowych hipokampa a także w miejscu sinawym (LC)
- Receptor CB2 – kom. układu immunologicznego



THC I ANANDAMID DZIAŁAJĄ NA TEN SAM RECEPTOR CB1

Concentrations of CB₁ receptors



1. Joy JE, et al, eds. *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington, DC: National Academy Press; 1999:33-81. 2. Martin BR, et al. *J Support Oncol*. 2004;2(4):305-316. 3. Grotenhemer F. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005;4(5):507-530. 4. Navari RM, et al. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2006;11(1):137-151.

THC, ANANDAMID DOPAMINA

- THC i egzogenne kannabinoile zwiększają syntezę i uwalnianie dopaminy w mózgu
(schizofrenia? Ew. efekt p. parkinsonowski ?)
- Anandamid i endokannabinoidy nie dzielają tego działania – hamują uwalnianie dopaminy (rola receptora TRPV1 waniloidowego)

Zatrucia konopiami

- Generalnie nie zagrażają życiu, powodują jednak niepokojące zaburzenia psychiczne takie jak omamy (wzrokowe, słuchowe), urojenia (niekiedy prześladowcze), depersonalizacja, lęk, niepokój.

TOKSYCZNE DAWKI KANNABINOLI

- Psychozy z objawami zbliżonymi do wytwórczych („pozytywnych”) symptomów schizofrenii i objawów uznawanych za patognomoniczne (D’Souza i wsp. 2004)
- Duże dawki THC – też objawy „negatywne”
- Konopie i THC jako „model” psychozy ?

Ryzyko psychozy

- Konopie jako czynnik ryzyka psychozy ?

(Moore i wsp. Lancet 2007, 370:319; Desfosses i wsp. Pharmaceuticals 2010, 3: 3101)

- Palenie konopi może sprzyjać ryzyku psychozy jeśli występują pewne predyspozycje genetyczne , np. polimorfizm genu COMT

Konopie w wieku dojrzewania

- Czy używanie konopi w wieku dojrzewania może sprzyjać rozwojowi schizofrenii w wieku dojrzałym ?
- Nie udowodniono, aby używanie konopi zwiększyło zapadalność na schizofrenię

Endokannabinoidy a schizofrenia

- W schizofrenii występują zaburzenia w stężeniu endokannabinoidów w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zmiany w ekspresji receptora CB1



Anandamid a schizofrenia

- Poziom anandamidu jest podwyższony w płynie mózgowo-rdzeniowym w nieleczonej schizofrenii paranoidalnej i jest negatywnie skorelowany z symptomami psychotycznymi
- Leki przeciwpsychotyczne obniżają poziom anandamidu (Desfosses i wsp. Pharmaceuticals 2010, 3: 3101)

Anandamid a schizofrenia

- Remisje w przebiegu schizofrenii leczonej neuroleptykami są skorelowane ze spadkiem poziomu anandamidu w płynie mózgowo-rdzeniowym

SCHIZOFRENIA

Jaką rolę odgrywa więc ten główny endokannabinoid?

Rola anandamidu ?

- Niższe stężenia anandamidu w CSF sprzyjają wcześniejszemu początkowi choroby i silniejszym symptomom wytwórczym
- Ochronna i kompensacyjna rola tego endokannabinoidu w schizofrenii ?

Schizofrenia

- Podwyższona gęstość receptorów CB1 w korze przedczołowej, hipokampie oraz j.podstawy u chorych na schizofrenię (badania *post mortem*).
- Jak jest znaczenie tego faktu: przyczyna zaburzeń, czy reakcja ochronna i kompensacyjna?

Badania na zwierzętach

- Myszy pozbawione genu receptora CB1: zaburzenia zachowania typu „psychotycznego” i „dopaminowego”
- Modele zwierzęce zachowań „psychotycznych”: spadek gęstości rec. CB1 w mózgu

BADANIA GENETYCZNE

- Gen receptora CB1 (CNR1) w chromosomie 6q14-15, uznawany też za gen związany z mechanizmem psychozy
- Polimorfizm genu CNR1 związany z genetycznym uwarunkowaniem schizofrenii

BADANIA GENETYCZNE

Polimorfizm allelu G genu CNR1
występuje w nadmiarze u chorych opornych
na leki przeciwpsychotyczne

Paradoks

- **THC i marihuana zaostrzają lub nawet indukują psychozę, natomiast endokannabinoidy (anandamid) wydają przeciwdziałać tej patologii.**
- **ZASADNICZA RÓŻNICA MIĘDZY DWIEMA GRUPAMI KANNABINOIDÓW ?**

Przyczyna paradoksu

- CZY RÓŻNICA MIĘDZY ENDOKANNA-BINOIDAMI A THC ZWIĄZANA JEST Z DZIAŁANIEM NA DOPAMINĘ ?



Copyright Polska Akademia Nauk
2013

KONOPIE – co DALEJ ?

- Mała toksyczność
- Niewielki w porównaniu z „twardymi” narkotykami, alkoholem i nikotyną potencjał uzależniający
- Wiele potencjalnych działań leczniczych
- Niekorzystny wpływ na procesy kognitywne, pamięć, percepcję bodźców i motywację.

KONOPIE co DALEJ ?

- Nie udowodniono, że konopie są niezależnym czynnikiem ryzyka wyzwalającym schizofrenię
- Mogą jednak przyczyniać się do powstawania stanów psychotycznych
- System endokanabinoidowy w mózgu: rola w psychozie ? Konieczne dalsze badania.

NARESZCIE

KONIEC