



Neurobiologiczne uwarunkowania zachowań impulsywnych i samobójczych: rola układu endokannabinoidowego

*Neurobiological determinants of impulsive and suicidal tendencies:
the role of the endocannabinoid system*

PIOTR WIERZBIŃSKI¹, PIOTR GAŁECKI¹, MACIEJ KUŚMIEREK¹, SŁAWOMIR SZUBERT¹, KINGA BOBIŃSKA¹,
STANISŁAW TELEŚNICKI², ANTONI FLORKOWSKI¹

Z: 1. Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
2. Oddział Obserwacji Sądowo-Psychiatrycznej Szpitala przy Areszcie Śledczym w Krakowie

STRESZCZENIE

Cel. Etiologię impulsywności oraz zachowań agresywnych tłumaczy się wieloma czynnikami. Zalicza się do nich czynniki społeczne, środowiskowe oraz socjoekonomiczne. Bardzo istotne wydają się być również czynniki neurobiologiczne. Koegzystencja zaburzeń nastroju ze zwiększoną impulsywnością danej jednostki zwiększa istotnie ryzyko samobójstwa.

Poglądy. Odkrycia ostatnich lat pozwoliły pokazać udział układu endokannabinoidowego w szereg procesów zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym. Wzajemne oddziaływanie tego układu z systemem neuroprzekaźników oraz układem neuroendokrynnym pokazuje, że endokannabinoidy istotnie wpływają na stan psychiczny.

Wnioski. Związki będące antagonistami receptorów dla endokannabinoidów zmniejszają agresję, impulsywność i mogą poprawiać nastrój. Może to wpływać na zmniejszenie liczby samobójstw.

SUMMARY

Objectives. The etiology of impulsivity and aggressive behavior is explained in terms of many factors, including social, environmental, and socioeconomic characteristics. Moreover, neurobiological factors seem to be of the utmost importance. The concurrence of affective disorders with the individual's enhanced impulsivity significantly increases his/her suicide risk.

Review. The findings of recent years have shown the endocannabinoid system involvement in a number of processes occurring in the central nervous system. Interaction between the endocannabinoid system, neurotransmitters and the neuroendocrine system suggests a considerable influence of endocannabinoids on psychological well-being.

Conclusions. Endocannabinoid receptor antagonists reduce aggression, impulsivity and may lead to mood improvement, thus potentially contributing to a decrease in suicide rates.

Słowa kluczowe: impulsywność / endokannabinoidy

Key words: impulsivity / endocannabinoids

ETIOLOGIA ZABURZEŃ AGRESYWNYCH

Etiopatogenezę zachowań agresywnych i impulsywności próbuje się tłumaczyć wieloczynnikowo, biorąc pod uwagę szereg czynników społecznych, środowiskowych, ekonomicznych oraz demograficznych. Coraz więcej badań sugeruje neurobiologiczne przyczyny tych zachowań. Zaburzenia struktury i funkcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) warunkują, jak się wydaje, agresję i impulsywność, której ujawnianie zależy w dużej mierze od czynników kulturowych.

Niekorzystny wpływ na jednostkę odgrywają zachowania impulsywne w przypadku ich współwystępowania z chorobami afektywnymi. Problem zachowań impulsywnych wynika z tego, iż w sytuacjach trudnych osoba podejmuje często działania bez możliwości przewidzenia skutków. W przypadku współwystępowania nadmiernej impulsywności z zaburzeniami depresyjnymi skutkiem mogą być czynności samobójcze.

Tendencja do impulsywności może być związana z zaburzeniami neuroprzekaźnictwa w OUN. Powszechnie znany jest wpływ układu serotonergicznego. Zmiany w tym układzie neuroprzekaźnikowym stanowią istotny czynnik predykcyjny samobójstwa. U osób, które próbowały popełnić samobójstwo częściej stwierdza się anomalie dotyczące receptorów serotoninowych oraz zmniejszony poziom 5-hydroksytryptaminy w osoczu, płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w płytkach krwi. Obniżone stężenie serotoniny stwierdza się ponadto u osób impulsywnych, bardziej agresywnych oraz częściej dopuszczających się czynów suicydalnych [1, 2, 3]. Osoby skłonne do agresji oraz impulsywne mają mniejszą wrażliwość receptora 5HT1A. W obrębie kory czołowej wykazują wzrost gęstości receptora 5-HT2A, w obrębie hipokampa obniżenie ilości receptorów 5-HT1A i 5-HT1B [3, 4, 5]. Powyższe obserwacje korelują z posiadaną wiedzą na temat antyagresywnego działania leków zwiększających stężenie serotoniny lub nasilających transmisję serotonergiczną: inhibitorów wychwytu zwrotnego

serotoniny, agonistów receptora 5-HT_{1A} i alfa-2 oraz antagonistów receptora 5-HT₂ [6].

Kolejnym układem biorącym udział w kontroli zachowań agresywnych jest układ noradrenergiczny. Jego rolę potwierdziły obserwacje, w których wykazano, że wzrost poziomu noradrenaliny w OUN (spowodowany np. farmakologicznie) nasila impulsywność i zwiększa ryzyko samobójstwa. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych działających na układ noradrenergiczny może zwiększać ryzyko działania samobójczego [7].

Układ dopaminergiczny wpływa na zachowania impulsywne głównie poprzez szlak mezolimbiczny (dający projekcje do jądra półleżącego przegrody i ciała migdałowatego) oraz przez szlak mezokortyczny [3]. Układ glutaminianergiczny, jako główny układ pobudzający w OUN oraz GABA-ergiczny, jako układ hamujący ze względu na swoją powszechną obecność mogą kontrolować całość przekazywanych informacji.

Badania neuroanatomiczne wykazały, że główną rolę w kontroli i plastyczności zachowania odgrywa kora przedczołowa. Liczne połączenia kory przedczołowej z płatami skroniowymi oraz ze strukturami podkorowymi (wzgórzem, jądrem ogoniastym, gałką bładą, substancją czarną) powodują, że obszar ten traktuje się jako główny ośrodek kontrolujący zachowanie. W badaniach neuroobrazowych stwierdza się zmniejszoną aktywność serotoniny w brzuszo-bocznej korze prefrontalnej [8]. Znajduje to potwierdzenie w obrazie zespołów psychopatologicznych związanych z uszkodzeniem struktur czołowych.

ROLA UKŁADU ENDOKANNABINOIDOWEGO

W ostatnich latach w korze przedczołowej wykazano obecność receptorów endokannabinoidowych. Uważa się, że receptory układu endokannabinoidowego znajdujące się w tej części mózgu biorą udział w regulacji zachowań agresywnych, impulsywności i nastroju. Mogą odgrywać pewną rolę w etiopatogenezie samobójstw.

Obecnie układ endokannabinoidowy jest intensywnie badany z powodu jego zaangażowania w szereg fizjologicznych procesów związanych z regulacją równowagi energetycznej, spożycia pokarmów, metabolizmu tłuszczów i węglowodanów oraz wpływu na funkcjonowanie psychiczne człowieka [9, 10]. Układ endokannabinoidowy poprzez swoje receptory oddziałuje na neuroprzekazniki OUN, w ten sposób moduluje fenomeny życia psychicznego.

Wyróżnia się dwa typy receptorów kannabinoidowych: CB₁ i CB₂. Matsuda i współpracownicy w 1990 roku sklonowali receptor kannabinoidowy szczura i przedstawili dowody na obecność tych receptorów w ludzkich jądrach [11]. Gerard i współpracownicy w 1991 roku wyizolowali DNA kodujące receptor kannabinoidowy, natomiast Hoehe i współpracownicy, również w 1991 roku, określili lokalizację genu dla receptora kannabinoidowego na chromosomie 6 (6q21.1-q23) [12, 13]. Egzogenne związki łączące się z receptorami CB₁ i CB₂ to substancje zawarte w konopiach indyjskich (*Cannabis sativa*). Pierwszym odkrytym endogennym ligandem receptora kannabinoidowego był anandamid (AEA, N-arachidonoileoetanolid), który jest amidową pochodną kwasu arachidonowego. Później

zidentyfikowano innych agonistów receptora CB występujących fizjologicznie w OUN, m.in. 2-arachidonyloglicerol (2-AG), noladine-ether (2-AG ether), virodhamine (0-arachidonyloetanoloaminę) oraz endovanilloid (NADA – N-arachidonoylethanolamine). Endokannabinoidy należą więc do związków, które są pochodnymi omega 6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Dlatego za syntezę tych związków odpowiedzialna jest fosfolipaza, natomiast za degradację hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych [14, 15, 16, 17, 18].

Endokannabinoidy działają auto- i parakrynnie w obrębie neuronów. Produkowane są w błonie postsynaptycznej i uwalniane są do przestrzeni synaptycznej wskutek aktywacji kanałów wapniowych w błonie komórkowej. W przeciwieństwie do szeregu neuromediatorów nie są one magazynowane. Ich metabolizm jest prawie natychmiastowy. Receptory CB w OUN są głównie receptorami presynaptycznymi. Ich pobudzenie hamuje uwalnianie glutaminy, kwasu gammaaminomasłowego, serotoniny oraz noradrenaliny. Receptory CB są receptorami metabotropowymi związanymi z białkami G. Podobnie jak alkaloidy fenantrenowe, egzogenne tetrahydrokannabinol i endogenne kannabinoidy, stymulując receptor CB₁ aktywują białko G a poprzez to wpływają na aktywność cykazy adenylationowej oraz modulują otwarcie kanałów wapniowych wpływając na jego stężenie wewnątrzkomórkowe [14, 18]. Receptor CB₂ występuje głównie na komórkach układu odpornościowego (makrofagi, keratynocyty). Jego rola polega głównie na modulacji uwalniania cytokin. Pod wpływem endokannabinoidów zmniejsza się wydzielanie interferonu gamma (*IFN-gamma*) i czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor*, TNF-alfa) poprzez limfocyty linii Th₁. Odporność komórkowa ulega wtedy obniżeniu. Wzrasta odporność humoralna poprzez wzrost stężenia interleukiny-4 (IL-4) i interleukiny-5 (IL-10) produkowanej przez limfocyty linii Th₂. Tłumaczy to hamujący wpływ kanabinoli na funkcje immunologiczne ustroju [19].

Ekspresję receptora CB₁ można stwierdzić w wielu strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Wykryto je w hipokampie, mózdzku, istocie czarnej, jądrach mezoimbicznych, podwzgórz, przysadce oraz wspomnianym obszarze kory przedczołowej. Receptory CB₁ stwierdzono również na adipocytach, w przewodzie pokarmowym, w kardiomiocytach, komórkach pęcherza moczowego, miocytach oraz w wątrobie [14, 20, 21].

UKŁAD ENDOKANNABINOIDOWY A UKŁAD NEUROENDOKRYNNY

Układ kannabinoidowy reguluje działanie osi podwzgórzowo-przysadkowej, której znaczną nadaktywność stwierdza się u części osób, które popełniły samobójstwo lub podjęły nieskuteczną próbę amobójczą. U osób tych często współistnieją zaburzenia depresyjne. W tle tych wszystkich zaburzeń pojawia się przewlekłe narażenie na stres.

Dlatego istotne dla wykazania roli układu endokannabinoidowego w patogenezie zachowań agresywnych i suicydalnych jest zwrócenie uwagi na jego wzajemne oddziaływanie z układem endokrynnym. Nieprawidłowe funkcjonowanie w obrębie osi podwzgórzowo-przysadko-

wo-nadnerczowej stwierdza się z zespołach depresyjnych, które są główną przyczyną samobójstw.

Stres powoduje aktywację osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Wzrasta stężenie kortykoliberyny (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), która zwiększa uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Następuje pobudzenie warstwy pasmowatej kory nadnerczy i wzrost stężenia kortyzolu. W wyzwalaniu reakcji stresowej uczestniczy również kora przedczołowa i układ limbiczny (głównie hipokamp i ciało migdałowate), które mają liczne połączenia z podwzgórzem. Cechą przewlekłego stresu jest wzrost stężenia kortyzolu we krwi. Podobnie jak u osób z depresją stwierdza się powiększenie nadnerczy. Wynika to ze zwiększonego wydzielania CRH, a co za tym idzie również i ACTH, które oddziałuje troficznie na gruczoły nadnerczowe [22, 23].

Jak się wydaje, nikt nie kwestionuje patologicznego wzrostu stężenia kortykoliberyny, ACTH i wysokich stężeń kortyzolu we krwi u osób z depresją. Kortykoliberyna działa prodepresyjnie i nasila lęk. Zaburza sen i procesy przyjmowania pokarmu. CRH działa przez receptory komórkowe CRHR1 i CRHR2, które zlokalizowane są w przysadce, strukturach układu limbicznego oraz w obrębie kory czołowej. Mechanizm działania tych receptorów nie został w pełni wyjaśniony. Wydaje się, że mogą one oddziaływać na inne układy neuromediatorów. Układ serotoninerdyczny i cholinergiczny pobudzają sekrecję kortykoliberyny. Układ adrenergiczny poprzez receptor alfa nasila, natomiast poprzez receptor beta hamuje uwalnianie CRH. Kwas gammaaminomasłowy silnie hamuje uwalnianie CRH [22].

Wśród tej skomplikowanej sieci zależności dużą rolę odgrywa opisywany układ endokannabinoidowy. Receptory CB1 stwierdzono bowiem w komórkach kortykotropowych przysadki, somatotropowych i w mniejszej ilości na komórkach produkujących prolaktynę. Ponadto, receptory CB1 obecne są w komórkach tarczycy i nadnerczy. Pobudzenie receptorów endokannabinoidowych powoduje zwiększenie uwalniania CRH z podwzgórza, obniżenie wydzielania hormonu wzrostu, tyreotropiny, lutropiny, estradiolu i progesteronu. Zahamowanie wydzielania kwasu gammaaminomasłowego poprzez aktywację CB1 powoduje zwiększenie uwalniania kortykoliberyny i nasilenie reakcji depresyjnych oraz lękowych [24]. Hamowanie uwalniania serotoniny i noradrenaliny powoduje z kolei spadek sekrecji kortykoliberyny jako neuroprzekaźnika klasy III w korze czołowej, obręczy i wyspie, co wydaje się korzystne w przypadku depresji i tendencji do zachowań impulsywnych. Interakcje te powinny mieć znaczenie w poszukiwaniu nowych leków przeciwdepresyjnych o odmiennym mechanizmie działania, które oddziałując na receptor CB1 stabilizowałyby funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [25].

ENDOKANNABINOIDY A UKŁADY NEUROPRZEKAŹNIKOWE

Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie zaburzeń nastroju oraz zachowań agresywnych wydaje się widoczna również we wzajemnych interakcjach receptora CB1 z receptorami 5-HT₂ oraz dopaminowymi D₂.

Pobudzenie receptora CB1 w błonie presynaptycznej powoduje spadek uwalniania serotoniny. Zmniejsza się ilość neuroprzekaźnika w przestrzeni synaptycznej. Transmisja impulsów poprzez jądra szwu do struktur mózgu ulega osłabieniu. Obniżone stężenie serotoniny w korze przedczołowej istotnie wpływa na nastrój oraz nasila zachowania agresywne i impulsywne. Spadek transmisji serotoninerdycznej do jąder podstawy skutkuje kompulsjami i obsesjami. Osłabienie przewodnictwa z jąder szwu do układu limbicznego może zwiększać lęk, do napadów paniki włącznie. Aktywacja receptora CB1 i wtórnie spadek serotoniny powoduje jeszcze jedną istotną dolegliwość: nasila głód i zwiększa przyjmowanie pokarmu. Udział układu kannabinoidowego w regulacji energetycznej wydaje się potwierdzony jego wpływem na funkcjonowanie adipocytów, hepatocytów, jelit, mięśni szkieletowych oraz komórek endokrynnych trzustki. W ostatnim dziesięcioleciu w wielu badaniach wykazano rolę układu kannabinoidowego w zaburzeniach metabolicznych. Nadaktywność tego układu może wiąże się z otyłością. Wykazano, że mysz pozbawiona receptora CB1 spożywa znacznie mniej pokarmu w porównaniu ze zwierzętami dzikimi. Ponadto, antagonistą receptora CB1 SR141716A zmniejsza apetyt u tych zwierząt. Rimonabant będący antagonistą receptora CB1 stosowany jest u ludzi w leczeniu otyłości oraz chorób sercowo-naczyniowych. Wywiera on również wpływ na nastrój [21, 26, 27].

ENDOKANNABINOIDY A NIEKTÓRE ZABURZENIA PSYCHICZNE

Koethe i wsp. badali ekspresję receptora CB1 u pacjentów chorujących na schizofrenię, zaburzenia afektywne dwubiegunowe oraz „dużą” depresję. Za pomocą radioligandów wykazali zwiększoną ilość receptorów CB1 w obszarze grzbietowo-bocznym kory przedczołowej (*dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC) oraz w przednim zakręcie obręczy. Uważa się, że zaburzenia w obrębie DLPFC mogą odpowiadać ze deficytowe objawy schizofrenii. Oceniano również w badaniu pośmiertnym gęstość neuronów i komórek glejowych barwionych metodami immunohistochemicznymi na obecność receptora kannabinoidowego CB1. Badając 60 pacjentów nie wykazano wzrostu ani obniżenia gęstości receptora CB1 w grupie chorych na schizofrenię i zaburzenie afektywne dwubiegunowe w porównaniu z grupą kontrolną. W epizodzie „dużej depresji” wykazano zmniejszenie ilości receptorów CB1 na komórkach gleju w istocie szarej [28]. Obecność receptorów endokannabinoidowych w układzie limbicznym i jego powiązanie z ośrodkami nagrody tłumaczy również wpływ kanabinoli na rozwój uzależnienia. Głównym przekaźnikiem ośrodka nagrody jest dopamina. Receptory CB oddziałując na transmisję dopaminergiczną wpływają na poziom dopaminy. W badaniach na zwierzętach wykazano wpływ etanolu na funkcjonowanie układu kannabinoidowego w mózgu myszy. Badając dwie grupy myszy, jedną tzw. „preferującą alkohol”, drugą tzw. „unikającą alkoholu”, wykazano różnice w gęstości i wrażliwości tych receptorów w mózgu myszy. Przewlekłe nadużywanie alkoholu zwiększa syntezę endokannabinoidów, co powoduje nadmierną stymulację

receptorów CB1. W efekcie następuje zmniejszenie ich ilości. Mysz z genetycznie zmniejszonym poziomem kannabinoidów (obniżonym stężeniem receptora CB1) unikała spożywania alkoholu. Aktywacja receptora CB1 wiązała się ze zwiększonym spożyciem etanolu. Blokada receptora CB1 lub zmniejszenie jego ilości powoduje hamowanie uwalniania dopaminy (niezbędnego substratu w rozwoju uzależnienia) pod wpływem alkoholu. Ośrodek nagrody nie jest więc pobudzany wystarczająco. Uzależnienie rozwija się trudniej. Mysz, która spożywała etanol wraz z wiekiem przyjmowała jego mniejsze ilości, ponieważ transmisja sygnałów przez receptory CB słabnie z wiekiem. Obniżenie liczby receptorów CB1 powoduje więc zmniejszenie spożywania alkoholu [1].

Podobnie jak u osób uzależnionych, zaburzenia w liczbie i gęstości rozmieszczenia receptorów w obrębie kory przedczołowej stwierdzono u osób z depresją i tych, którzy podejmowali próby samobójcze. U osób, które chorowały na depresję i zmarły w wyniku samobójstwa wykazano większą gęstość receptorów CB1 w obszarze grzbietowo-bocznym kory przedczołowej w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach porównujących grupę pacjentów uzależnionych od alkoholu i uzależnionych od alkoholu, którzy podjęli działania samobójcze wykazano większą gęstość receptorów CB1 i większe stężenia endogennych agonistów tych receptorów w grupie dopuszczającej się działań samobójczych. Wynika z tego, że zaburzenia w funkcjonowaniu układu endokannabinoidowego w przypadku współwystępowania depresji i uzależnienia są czynnikiem rokowniczo niekorzystnym, a sprzyjając zachowaniom impulsywnym mogą sprzyjać próbom samobójczym [29].

ZAKOŃCZENIE

Układ endokannabinoidowy wpływa na wiele procesów w OUN związanych z szeregiem funkcji fizjologicznych, ale również oddziałuje na przejawy życia psychicznego. Wszelkie patologiczne zmiany w tym układzie istotnie mogą wpływać na funkcjonowanie psychiczne jednostki. Endokannabinoidy poprzez receptory CB mają wpływ na układy przekąźnikowe biorące udział w kontroli zachowania i impulsywności. Wykazano ich udział w rozwoju uzależnienia.

Wydaje się, że układ endokannabinoidowy powinien być szczególnie dokładnie badany głównie z powodu wzajemnego oddziaływania z układem neuroendokrynnym oraz z głównymi neuromediatorami: serotoniną i dopaminą. Ułatwi to poszukiwanie nowych grup leków psychotropowych o całkiem odmiennym mechanizmie działania, które mogą okazać się skuteczne w leczeniu nadmiernej agresji, impulsywności oraz zaburzeń afektywnych i uzależnień.

PIŚMIENNICTWO

1. Basavarajappa BS, Hungund BL. Neuromodulatory role of the endocannabinoid signaling system in alcoholism: an overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66 (2–3): 287–299.
2. Mann JJ, Oquendo M, Underwood MD, Arango V. The neurobiology of suicide risk: a review for clinician. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60, suplement 2: 7–11 (discussion 18–20, 113–6).
3. Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am*. 2000; 23 (1): 11–25.
4. Lopez JF, Vasquez DM, Chalmers DT, Watson SJ. Regulation of 5-HT receptors and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Implications for the neurobiology of suicide. *Ann NY Acad Sci*. 1997; 836: 106–34.
5. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disorders*. 2004; 6: 204–212.
6. Shiloh R, Nutt D, Wiezman AL. Atlas of psychiatric pharmacotherapy. Martin Dunitz; 2000.
7. Rouillon F, Philips R, Serrurier D. Rechutes de depression unipolare et efficacite de la maprotiline. *L'Encephalae*; 1989; XV: 527–34.
8. Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, Spence S, Brambilla P, Lacerda AL, Sassi RB, Mallinger AG, Keshavan MS, Soares JC. Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2007; 12 (4): 360–366.
9. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci*. 2005; 8: 585–589.
10. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*. 2006; 27: 73–100.
11. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990; 346: 561–564.
12. Gerard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning of human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J*. 1991; 279: 129–134.
13. Hoehe MR, Caenazzo L, Martinez MM, Hsieh WT, Modi WS, Gershon ES, Bonner TI. Genetic and physical mapping of the human cannabinoid receptor gene to chromosome 6q14-q15. *New Biologist*. 1991; 3: 880–885.
14. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pretwe RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992; 258: 1946–1949.
15. Hanus L, Abu-Lafi S, Fride EI, Breuer A, Fogel Z, Shalev DE, Kustanovich I, Mechoulam R. 2-arachidonyl glycerol ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:3662–3665.
16. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus LI, Ligumski M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Along S, Martin BR, Compton DR. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995; 50: 83–90.
17. Pertwee RG, Ross RA. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66 (2–3): 101–121.
18. Reggio PH. Endocannabinoid structure-activity relationships for interaction at the cannabinoid receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66 (2–3): 143–160.
19. Ghosh S, Preet A, Groopman JE, Ganju RK. Cannabinoid receptor CB2 modulates the CXCL 12/CXCR4-mediated chemotaxis of T lymphocytes. *Mol Immunol*. 2006; 43: 2169–2179.
20. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptor in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*. 1997; 77: 299–318.
21. Bellocchio L, Mancini G, Vicenatti V, Pasquali R, Pagotto U. Cannabinoid receptors as therapeutic targets for obesity and metabolic diseases. *Cur Opin Pharmacol*. 2006; 6 (6): 586–591.
22. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev*. 1991; 43: 425–473.

23. Parker K, Schatzberg A, Lyons D. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 2003; 43: 60–66.
24. Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, Theodoropoulou M, Gruber Y, Stalla J, Arzeberger T, Milone A, Losa M, Di Marzo V, Lutz B, Stalla GK. Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid: first evidence for a direct role of cannabinoid on hormone modulation at the human pituitary level. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001; 86: 2687–2969.
25. Hungund BL, Vinod KY, Kassir SA, Basavarajappa BS, Yalamanchili R, Cooper TB, Mann JJ, Arango V. Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated [35S]GTPgammaS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Mol Psychiatry.* 2004; 9 (2): 184–190.
26. Desseps JA, Golay A, Sjostrom L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2121–2134.
27. Ravinet T, Delgorgue C, Menet C, Arnone M, Soubrie P. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness resistance to diet – induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes.* 2004; 28: 640–648.
28. Koethe D, Lienos IC, Dulay JR Hoyer C, Torrey EF, Leweke FM Weiss S. Expressions of CB(1) cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *J Neural Transm.* 2007; 114 (8): 1055–63.
29. Vinod KY, Arango V, Xie S Kassir SA, Mann JJ, Cooper TB, Hungund BL. Elevated levels of endocannabinoids and CB1 receptors-mediated G-protein signaling in the prefrontal cortex of alcoholic suicide victims. *Biol Psychiatry.* 2005; 1; 57 (5): 480–486.

Wpłynęło: 13.03.2008 Zrecenzowano: 28.04.2008 Przyjęto: 07.07.2008

Adres: Dr Piotr Wierzbński, Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital im. J. Babińskiego, Oddział XII, ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź, tel.: (042) 652-12-89, faks: (042) 640-50-58, e-mail: piotrek2008@wp.pl