

## A MARIHUÁNA-PROBLÉMA

### Kultúrtörténeti és pszichofarmakológiai áttekintés

Ujváry István dr.\*

*MTA Növényvédelmi Kutatóintézet, Budapest*

#### Összefoglalás

A kendernövény (*Cannabis sativa*) drogjának, a marihuánának gyógyászati és hangulatbefolyásoló tulajdonságai évezredek óta ismertek. Régészeti leletek és irodalmi beszámolók tanúskodnak a szer számos kultúrában elterjedt szakrális és világi használatáról. A marihuána fő pszichoaktív komponensének, a  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinolnak a szerkezetazonosítása lehetővé tette a szer hatás módjának és terápiás hatásának felderítését, majd pedig a G-fehérjével kapcsolt receptorcsaládba tartozó cannabinoid-receptorok azonosítását mind a központi, mind a perifériás idegrendszerben. A közelmúltban egy endogén receptorligand (anandamid) kimutatása, valamint egy perifériális receptor klónozása új utakat nyitott a cannabinoid farmakológia számára. A cannabinoid receptorok és ligandjaik szerepének pontosabb megismerése a marihuána-abúzus jobb megértéséhez is hozzásegíthet. Irodalmi összefoglalónkban történeti, biokémiai és farmakológiai nézőpontból rövid áttekintést adunk a szakemberek, a politikusok és a nem szakmabeliek figyelmét egyaránt lekötő természetes és szintetikus cannabinoidokról.

**Kulcsszavak** anandamid - *Cannabis sativa* - gyógyszer-történet - G-fehérjék - gyógyhatás - hatásmód - cannabinoidok - kender - marihuána - másodlagos hírvivők - receptor -  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinol - toxikológia

#### Summary

The medical and mood-altering properties of marijuana, a crude drug from the hemp plant (*Cannabis sativa*), have been known for millennia. Archeological findings and literary accounts testify of its wide-spread, sacred and secular use in many cultures. The structural identification, in 1964, of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, the main psychoactive component of marijuana, facilitated detailed mode of action and therapeutic studies and ultimately led to the identification of cannabinoid receptors, occurring in the central nervous system and the periphery, as members of the G-protein-coupled family of receptors. The more recent discovery in mammals of an endogenous ligand (anandamide) and cloning of a peripheral receptor opens new vistas for cannabinoid pharmacology. Moreover, insight into the functional role of the cannabinoid receptors may lead to a better understanding of marijuana abuse. The present review briefly summarises the historical, biochemical and pharmacological aspects of natural and synthetic cannabinoids that fascinated scientists, politicians and laymen alike.

**Keywords:** anandamide - cannabinoids - *Cannabis sativa* - G-proteins - hemp - marijuana - medicinal properties - mode of action - pharmacohistory - receptor - secondary messengers -  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol - toxicology

Az elmúlt 5-6 évben a marihuána-kutatás területén olyan áttörésnek is nyugodtan minősíthető jelentős eredmények születtek, amelyek önmagukban (is) indokolják egy, a témával foglalkozó rövid áttekintő közlemény megírását. Érdekes azonban előrebocsájtani, hogy gyakran még a témával kapcsolatos tudományos vélemények is emóciókra, és nem racionális alapokra, reprodukálható kísérleti eredményekre épültek, talán egészen napjainkig.

#### Etnobotanika - etnofarmakológia

Bevezetésként célszerű a szer forrásának, a kendernövénynek a kultúrtörténetéről szólni röviden (1, 2, 3, 4, 5).

A kender őshazája Közép-Ázsia, amire magyar nevének török-bolgár eredete is utal. A kétlaki növény a csalánvirágúak (Urticales) rendjébe és a kenderfélék (Cannabidaceae)

családjába tartozik. (A kender görög neve *kannabis*). Az elmúlt évezredekben mind a négy lakott kontinens különböző földrajzi helyein és éghajlati körülményei közt vadon termő, illetve termesztett rosnövények *Schultes* szerint három faj egyikébe sorolhatók: *Cannabis sativa* L., *C. indica* Lam. és a Szibériából származó úgynevezett közép-orosz faj, a *C. ruderalis*. E fajok eltérő növéssűek és hatóanyagtartalmuk is különböző. Az indiai kender (*C. indica*) tartalmaz legnagyobb mennyiségben pszichoaktív vegyületet. Az utóbbi évtizedekben Észak-Amerikában és Európában a fenti három természetes fajnak számos nemesített változata is elterjedt, elsősorban "házi", élvezeti használatra. A legismertebb a *sinsemilla*, amely spanyolul mag nélkülit jelent a még nem magzó növényre utalva.

A szívós, vízálló hánccsrostú kender ruházati termékek, kötelek, tömlők, zsákok, valamint vitorlák fontos alapanyaga évezredek óta. Az első papír is kenderből készült Kínában. A kender évszázadokon át Magyarországon is a parasztgazdaságok egyik legfontosabb háziipari növénye volt. (Gondoljunk csak a fonóknak a falusi közösségekben betöltött szerepére!) Régi szokás a "kenderrel halászás": a folyóba levert cövek közé rakott kenderkötegből kioldódó anyagok megrészegítették az arra úszó halakat, amelyeket aztán kézzel vagy kosárral szedték ki. Ismeretes a még zöld kender rovarölő tulajdonsága is. Manapság a *C. sativa* nemesített típusait (úgynevezett *Kompolti kender*) elsősorban rostirányú felhasználásra, de olajgyártásra és madáreleségnek is termesztik.

Az indiai kender (ezt egyes szerzők *C. sativa* var. *indica* néven is említik) női virágjának gyantaszertű váladékából nyert, s talán az egyik legismertebb drogot Kínától Indián és Egyiptomon keresztül Dél-Amerikáig különböző kultúrák – gyakran szent növényként használták gyógyászati és élvezeti célokra már legalább 5000 éve, illetve használják ma is. Így érzékelés, illetve észlelést befolyásoló tulajdonságairól olvashatunk a *Védák* negyedik könyvében, *Sen-nung* kínai császár ötödfélezer éves gyógyszerkönyvében és az egyiptomi *Ebers*-papiiruszokban. A növényi kivonatot többek között fájdalom- és lázcsillapításra, étvágygerjesztőnek, hasmenés, sőt lepra ellen is javallották. *Hérodotosz* Kr.e. 450-ben leírja, hogy a szkíták temetési szertartásaikon sátraikban forró kövekre kendermagot szórnak és a keletkező füstöt belélegzik, hogy így tisztuljanak meg. E szertartás edényei is napvilágra kerültek. Más tárgyi bizonyítékok is tanúskodnak a kenderkivonat évezredes használatáról: a közelmúltban például egyiptomi múmiákból és egy Jeruzsálem melletti, 1500 éves családi sírból származó leletekből mutattak ki érzékeny kémiai-analitikai vizsgálatokkal kannabisz-származékokat (6,7).

A 16. században *Rabelais*, az élet örömeit habzsoló *Pantagruel*ről szóló harmadik könyvének három fejezetében ugyan már megemlékezik a kender (*pantagruelion*) széleskörű felhasználásáról és pszichoaktív tulajdonságairól (8), Európa a hasist igazából India gyarmatosítása és Napóleon egyiptomi hadjárata után, *O'Shaughnessy* illetve *Moreau de Tours* terápiái alkalmazást megalapozó vizsgálatai révén ismerte meg. Így a növény e kontinensen is bekerül először a gyógyszerek, majd pedig – óhatatlanul – az élvezeti szerek közé, különösen a 19. század Franciaországában. Itt csak utalunk *Gautier* épp 150 évvel ezelőtt Párizsban alapított Hasis Klubjára, valamint *Baudelaire*-nek, *Delacroix*-nak, *Balzac*-nak és *Daumier*-nek a szer hatásáról szóló írásos, illetve képi beszámolóira.

A szer álmhoz hasonló állapotot idéz elő, az élvező nem ritkán szélsőséges önkívületi állapotba kerül. Az idő- és térérzék összekuszálódik, eleven, színes hallucinációk támadnak. Kis mennyiségű marihuána vagy hasis fogyasztása először izgatottságot okoz, amit szedáló, nyugtató hatás követ, a kedélyállapotra vidámság vagy csendes befeléfordultság jellemző. A

szer nagyobb adagban LSD-re emlékeztető hallucinációt idéz elő, a pulzusszám megnő, a szemek vérebeborulnak, a beszéd esetleg összezavarodik, és a kellemes hangulat mellett – egyéntől, illetve körülményektől függően – zaklatott idegállapot, pánikreakciók is előfordulnak.

### Nevezéktan

”...that which we call a rose  
By any other name would smell as sweet;”

Élvezeti célokra a kendernek vagy a virágzó leveleket is tartalmazó felső részét, vagy a virág által kiválasztott – az érésben levő magokat védő – gyantát használják. A növény feldarabolt, megőrölt részeit, illetve kivonatát rágják, vagy cigarettaként, pipában, vízpipában szívják, ritkábban főzetként vagy teával isszák. A *kannabisz* kifejezés általánosságban mind a növény gyantájára, mind a virágzó vagy termő ágvégekre utal. A *marihuána* szó – amely feltehetően a Bahama-szigetek egyikének, a Mayaguana-szigetnek a nevéből ered – a kenderlevélből készített, esetleg kendergyantával dúsított cigarettát jelenti. Indiában a belőle készített termék a *ganzsa* (az olcsóbb, gyanta nélküli, pszichoaktív anyagokat alig tartalmazó levél- és szárrészekből készített édességnek vagy italnak itt *bhang* a neve). A *hasis* (arabul szárított növény) szorosabb értelemben a növény virágjának pszichoaktív anyagait nagy mennyiségben (akár 40%-ban) tartalmazó gyantás kivonat, a Közel-Keleten *csaraszna*, Afrikában északon *kifnek*, délen *daggának*, Dél-Amerikában pedig *makonhának* hívják. Angol nyelvterületen a kender neve *hemp*, az élvezeti célokra használt marihuána készítmény *grass*, *joint*, *pot* illetve *weed*.

Az arab *hasis* töből eredő *hasisin* (magyarul fűevő) szó az angol és francia nyelvekben az *assassin* (orgyilkos) jelentést vette fel, utalva egy, a 11-13 században tevékenykedő arabiai titkos fanatikus szervezetre, akik – a legenda szerint – hasismámorban hajtottak végre politikai-vallási gyilkosságokat.

### A közelmúlt történeti vonatkozásai

Az amerikai kontinensen a kendert spanyol hódítók, majd angol bevándorlók honosították meg. A 18. század második felében – különösen a függetlenségi háború idején – ösztönözték is a növény termesztését. Naplófeljegyzések tanúsítják, hogy *George Washington* is kendertermesztő volt, érdekelte a növény hím és nőivarú egyedek elválasztása, arra azonban nincs adat, hogy a virágok gyantája felkeltette volna érdeklődését (3).

A nyugati világban a marihuána élvezeti szerként különösen a századforduló óta terjed. Az USA-ban a kenderlevélből sodort cigarettát mexikói bevándorlók és matrózok népszerűsítették a húszas évek konjunktúrája idején. Mindez épp az alkoholtilalom időszakára (*Prohibíció*, 1917-1931) esett. A harmincas években – a gazdasági válság, a megnövekedett bűnözés hatására és főként a Narkotikum Hivatal főnöke, *Harry Arislinger* (*Reefer Madness* c. filmmel fémjelzett) propagandahadjáratának eredményeként – a kormány a marihuánaforgalmazást adóval korlátozta (*1937-es Marihuána Adótörvény*), és a szer legálisan lényegében csak

gyógyászati célokra volt használható. 1942-ben a marihuána már az amerikai gyógyszerkönyvből is kikerült (1, 9, 3). Az USA kendertermesztése a második világháború alatt átmenetileg fellendült, ugyanis a hadseregnek nagymennyiségű kötélre volt akkor szüksége. (Ekkor készült az USA Mezőgazdasági Minisztériumának kenderpropagáló filmje is, a *Hemp for Victory*). Ezzel egyidőben a növény egészen más irányú alkalmazása is felmerült. *William Donovan*, az amerikai hírszerző hivatal tábornoka neves orvosok, pszichiáterek és gyógyszerészek bevonásával egy titkos kutatási programot indított azzal a céllal, hogy olyan kémiai anyagokat találjanak, amelyek hatására hadifoglyok vagy ellenséges ügynökök akaratauk ellenére, gátlásoktól mentesen fecsegjenek ki bizalmas vagy éppenséggel titkos információkat. Jól ismert idegrendszeri hatásuk miatt az alkohol, a koffein, a szkopolamin és számos barbiturátszármazék jött szóba, de a választás végül is a marihuánára esett. Az így kidolgozott "igazságszérum" (TD, azaz "Truth Drug") – egy különleges eljárással dúsított kannabiszki vonat – szintelen, szagtalan és íz nélküli oldat volt, amit élelmiszerekkel elkeverve, papírzsebkendőbe itatva, vagy pedig cigarettába, szivarba impregnálva lehetett a kiválasztott személynek beadni. Az anyagot vallatásoknál "élesben" is kipróbálták, de használata letaglózottságot okozó gyakori mellékhatása miatt (a páciensek "kifeküdtek", "elszálltak") sem a háború alatt, sem pedig utána nem terjedt el.

A marihuána csak a 60-as években lett újból népszerű, elsősorban Észak-Amerikában. A vietnami háború idején az *Edgar Hoover* vezetése alatt álló FBI – a CIA-val karöltve – hazai fronton is hadüzenet nélküli háborút viselt minden politikai és kulturális másként gondolkodó ellen. Fekete militáns szervezetek, háborút ellenzők, valamint az úgynevezett Új Baloldal csoportjainak alkotmányos korlátokat áthágó, példátlan üldözése során e szervezetek aktivitáit marihuána vagy LSD birtoklásáért tartóztatták le. Ez később *Nixon* elnök "Törvényességet és Rendet" politikájában – FBI-feljegyzések tanúsága szerint – úgymond a kábítószerellenes harc részeként a radikálisnak minősített csoportokkal szembeni fellépés szentesített módszerévé vált. Például: Michigan államban 1969-ben *John Sinclair*t, a Fehér Párducok vezetőjét kilenc és fél évre ítélték, mert marihuánás cigarettát kínált egy beépített ügynöknek. New York államban egy fekete anarchista hat évet töltött börtönben azért, mert állítólag kábítószerrel találtak könyvesboltjában. A Harvard Egyetem egykori professzorát, az LSD-guru *Timothy Leary*-t marihuána birtoklásért pénzbüntetésre és harminc év börtönre ítélték. (1993 végén Learynak újra meggyűlt a baja a rendőrséggel: egy texasi repülőterén azért tartóztatták le, mert egy frissen bevezetett törvényt megszegve nyilvános és tiltott helyen dohányzott. Hát igen, változnak az idők...) Később az "ellenkultúra" számos hangadója, így *Allen Ginsberg* – aki még 1959-ben, a titkos katonai kutatások során ismerkedett meg az LSD-vel –, ismert rockzenészek (*John Lennon*, *Jimi Hendrix*, *Janis Joplin*, *Jim Morrison*) is a CIA-FBI megfigyelések célpontjai voltak. (*Bill Clinton* – mint tudjuk – annak idején nem tudózta le a jointot.)

Vietnamban ez alatt az amerikai katonák kettős vegyi háborút folytattak: a Vietkong csapatokat az idegrendszer működését bénító, kolinerg úgynevezett *BZ-gázzal* (BZ vagy QNB = quinuklidinil-benzilát) harcképtelenné, önmagukat pedig marihuánával és LSD-vel próbálták harcképesse tenni. Felmérések szerint a Vietnamban szolgáló katonák 80%-a szívott marihuánát.

A marihuána a 60-as évek végére világszerte kommercializálódott, elvesztve mindazt az establishment-ellenes és világmegváltó politikai jellegét, amit a szeretetközpontú hippikultúra hirdetett. Woodstockkal aztán lezárult egy korszak. Ettől fogva élvezője számára az olcsón,

könnyen hozzáférhető marihuána a kellemes kikapcsolódás egyik kémiai "segédeszközének" számít.

### A marihuána-fogyasztás pszichofarmakológiai alapjai

Az elmúlt évtizedekben a kenderből, illetve az abból készült és fogyasztásra szánt kivonatokból több mint 400 különböző vegyület (szénhidrogének, egyszerű alkoholok és aldehidek, zsírsavszármazékok, terpének, szteroidok, fenolok, benzopiránok, nitrogéntartalmú vegyületek, aminosavak és proteinek, cukorszármazékok) szerkezetazonosítását végezték el (10, 11, 12). (Érdekességként megjegyezzük, hogy a véralvadásban szerepet játszó, zsírolékony koagulációs vitamint, a *K-vitamint* először kendermagból izolálták (13). Közülük alaposabban csak azokat az anyagokat vizsgálták, amelyeknek valamilyen biológiai (elsősorban idegrendszeri) hatása van. Általánosságban elmondható, hogy az eltérő földrajzi helyekről származó növényminták (hatóanyag)összetétele jelentősen különbözik. Ezért az analitikai eredményekkel óvatosan kell bánnunk: azok nem terjeszthetők ki a vizsgálatokba be nem vont fajtákra.

A hasis biológiai hatásért felelős fő alkotóját, a benzopiránvázú  $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinolt (angol neve alapján röviden  $\Delta^9$ -THC- $t^1$ ) 30 évvel ezelőtt azonosították izraeli kutatók (14). A hasisból, illetve marihuánából azóta mintegy hetven, hasonló szerkezetű, 21 szénatomot tartalmazó úgynevezett *kannabinoidot* határoztak meg (12, 15). (Tágabb értelemben kannabinoidnak nevezzük a természetben előforduló THC-típusú vegyületeket, ezek szintetikus analógjait, illetve átalakulási termékeit is.) A  $\Delta^9$ -THC mellett a marihuána hatékony komponense  $\Delta^8$ -THC, amely azonban csak igen csekély mennyiségben fordul elő a növényben. Viszonylag jelentős mennyiségben található meg a kannabinol és a kannabinidiol, ezek pszichotomimetikus tulajdonsága azonban nem jelentős. (Megjegyezzük, hogy a növényben fellelhető számos alkotó biológiai hatását nem vizsgálták behatóan, de nem valószínű, hogy ezek önmagukban pszichoaktívak.)

A kémiai szerkezet és a biológiai hatás közti összefüggés tanulmányozása céljából több olyan szintetikus kannabinoidot is előállítottak, amelyek egyes laboratóriumi vizsgálatokban a THC-nél százszor hatékonyabbak (16, 17, 18). Ezek segítségével lehetővé vált a szer pontos hatásmechanizmusának felderítése, sőt olyan rokon szerkezetű gyógyszereket (például *nabilone*) is kifejlesztettek, amelyek bizonyos betegségekben terápiás célokra használhatók.

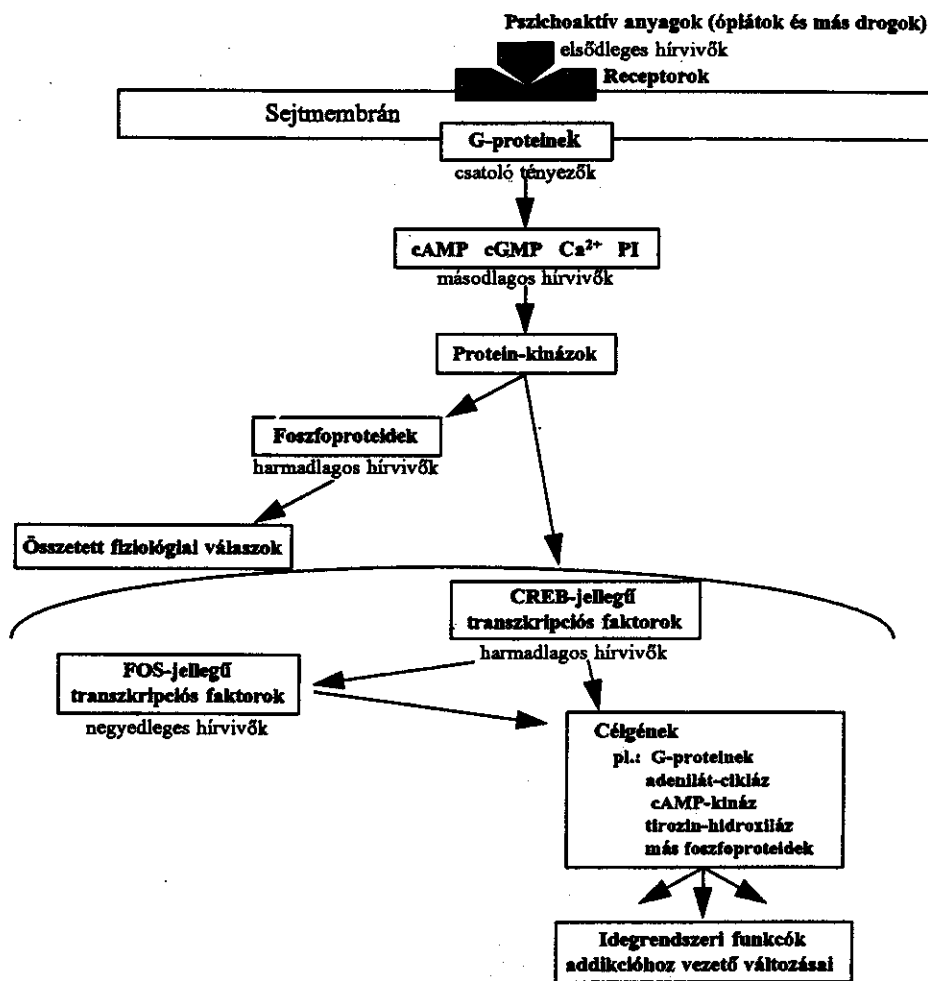
Mint említettük, a különböző *Cannabis* fajok THC-tartalma nagymértvű változatosságot mutat. A legtöbb pszichoaktív anyag az indiai kenderben (*C. indica*) és különösen a sinsemilla változatokban van (5-14%), míg a másik két faj alig, vagy egyáltalán nem tartalmaz THC-t. A THC-tartalom nagyban függ még a növényi részek begyűjtésének helyétől, időpontjától, az érlelés, illetve a kivonat készítésének módjától is.

<sup>1</sup> Egyszerűség kedvéért cikkünkben a  $\Delta^9$ -THC-t röviden THC-vel jelöljük. (Ma már nem használatos számozási szabály alapján az 1980-as években ez a vegyület  $\Delta^1$ -THC néven szerepel az irodalomban.) Más tetrahidrokannabinol származékot, illetve izomert a THC elé tett megfelelő rövidítéssel jelölünk, például  $\Delta^8$ -THC (itt a 8. helyzetben van a kettőskötés).

## Az eufória receptorai

Elsősorban állatokkal végzett viselkedési és biokémiai kísérletekkel megállapították, hogy a marihuána támadáspontja a *központi idegrendszer* (19, 20). Egészen a 80-as évek közepéig az a nézet tartotta magát, hogy a lipofil természetű THC az idegsejt membránjához aspecifikusan kötődve, annak fluiditását megváltoztatva fejti ki hatását (20). Ma már a THC-t és szintetikus analógjainak hatásmechanizmusát nemcsak biokémiai és farmakológiai, hanem molekuláris szinten is értelmezni tudjuk (16, 21, 22). 1988-ban elsőként az amerikai *Devane és Howlett* mutatott ki patkányagyban egy kannabinoidokra szelektíven érzékeny receptort (23). A 90-es évek elején radioaktív izotóppal jelölt vegyületek felhasználásával meghatároz-

1. ábra



Megjegyzés: Intracelluláris hírvivő utak, amelyek révén a sejt a kívülről érkező jelekre különböző fiziológiai reakciókkal, valamint az érintett (cél)neuronoknak a génműködést (génexpressziót) szabályozó hatásával válaszol. Az ábra a sejten belüli hírvivők valószínűsíthető kulcsszerepét vázolja az opiátok és más drogok addiktív hatásának kialakulásában. (Rövidítések: IP = foszfoinozítid, CREB-protein = cyclic AMP response element binding protein).

ták a THC kötődési helyét a vizsgált agyszövet bizonyos régióiban, és a receptorfehérje szerkezete (aminosavsorrendje) is ismertté vált (24, 25, 26, 27, 28). A kannabinoid receptorok szerkezete és eloszlása az agyban számos emlősben nagymértékben hasonló, ami evolúciós, illetve filogenetikai stabilitását jelzi. A receptorok helye összhangban van a THC farmakológiai hatásával. A hippocampus és a cerebrális neocortex különösen nagy sűrűségben tartalmazza a receptorokat, ami kognitív és gondolkodási folyamatokban betöltött szerepükre utal. A receptorok jelenléte a basalis ganglionok GABAerg striatalis neuronjaiban, valamint a cerebellum glutaminerg szemcsesejtekben a mozgásszabályozásban betöltött szerepüket mutatja. Az viszont, hogy THC-receptorok csak igen szórványosan találhatók meg a keringési és légzési funkciókat szabályozó alsóbb agytörzsi régiókban, magyarázza, hogy a szer még nagy dózisban sem letális (25).

Neuroblasztóma sejtenyészetben kimutatták, hogy ez a sejtmembránba ágyazott fehérje a kannabinoidokat megkötve a *másodlagos hírvivő rendszer* úgynevezett *G-proteinjeinek* révén az idegsejtekben specifikus válaszreakciók sorozatát indítja el (29, 30) (1. ábra). A marihuána két pszichoaktív komponense, illetve egy aktív metabolitja ( $\Delta^9$ -THC és  $\Delta^8$ -THC, ill. 11-OH- $\Delta^9$ -THC), valamint szintetikus kannabinoidok (nabilone, CP 55940 és WIN 55212-2) jóval hatékonyabban gátolják a cAMP felhalmozódását a cDNS-sel klónolt sejtekben, mint a nem-pszichoaktív kannabinol és kannabidiol.

A G-proteinek és az azzal kapcsolatban levő *adenilát-cikláz* enzim szerepe már régebről ismert, egyrészt biogén aminok, egyes aminosavak és neurohormonok, másrészt pedig az opiátok és a kokain receptoraival kapcsolatban levő fehérjecsald. Nemcsak az agyban, hanem a perifériális szervekben is találtak kannabinoid receptor(oka)t (CB2) (31).

A két receptortípus szerkezete eltér, következésképpen a különböző kannabinoidokra eltérően reagálnak. A közelmúltban mutattak ki kannabinoid receptort a herében (32), leukocitákban (33) és a lép sejtjeiben (34).

### *Anandamid, az "endogén marihuána"*

A receptor izolálása valósággal katalizálta a kutatásokat. Abból a hipotézisből kiindulva ugyanis, hogy ha a szervezetben létezik egy "testidegen", kívülről bevitt anyagra érzékeny és jellegzetes fiziológiai választ kiváltó receptor, valószínűsíthető volt, hogy a szervezet maga is termel ehhez a receptorhoz kötődő vegyületeket. Erre a klasszikus példa a mákalkaloid morfin hatásmódjának felderítése. A 70-es évek elején emlősök agyában felfedeztek egy olyan receptort, amely a morfint szelektíven kötötte. Ennek alapján azután rövidesen olyan endogén peptideket (*endorfinokat*) azonosítottak ezen emlősök agyában, amelyek épp a morfinreceptorhoz kötődve (opiát agonistaként) fejtik ki fájdalomcsillapító hatásukat (35).

Nos, a THC esetén mindez megismétlődött: 1992-ben több kiló sertésagyból sikerült izolálni pár száz mikrogramm tiszta anyagot, amely ugyancsak szelektíven kötődött a frissen felfedezett kannabinoid receptorhoz (36). Az egyszerű szerkezetű, többszörösen telítetlen zsírsavszármazék (*N*-arachidonoil-etanolamint) felfedezői *anandamidnak* nevezték el (a Védák Negyedik Könyvében a kender egyik nevéként is használt szanszkrit *ananda* szó üdvözlést, gyönyört jelent). A közelmúltban további hasonló szerkezetű anyagokat is izoláltak (37), így ezeknek a leukotriénnel és prosztaglandinokkal (38, 39), illetve foszfolipidekkel (40) biogenetikus rokonságban levő, telítetlen zsírsavszármazékoknak az *anandamidok* általános elnevezést javasolták. E vegyületek normál fiziológiás körülmények közt egy amidáz enzim

hatására gyorsan lebomlanak, amint azt patkány különböző szerveinek, illetve szöveteinek vizsgálatával kimutatták (41). A közelmúltban olyan anandamidhoz hasonló vegyületeket is sikerült előállítani, amelyek ezt a katabolizáló enzimet gátolva jelentősen emelik a vizsgált neuroblasztóma sejtek természetes anandamid szintjét (42).

Az anandamidok kannabinoidokhoz hasonló hatásokat mutatnak mind *in vitro*, mind *in vivo*, és az idegrendszer egy sereg biokémiai és élettani funkcióját befolyásolják (21, 22). (I. táblázat). Bár van aki vitatja, hogy az anandamid lenne a kannabinoid receptor endogén ligandja (43), úgy tűnik azonban, hogy ez a vegyületsalád a marihuána farmakológiájának egy teljesen új fejezetét nyitotta meg.

I. táblázat. A kannabinoid-anandamid receptor rendszer és más neuroreceptor rendszerek kölcsönhatása (Mechoulam és mtsai [1994b] alapján).

A  $\Delta^9$ -THC és az anandamid fokozzák a GABAerg neurotranszmissziót. A kannabinoid receptor génje a dopaminreceptor-függő folyamatok negatív kontrollja alatt áll

A  $\Delta^9$ -THC szabályozza az enkefalin és az úgynevezett P-anyag hírvivő-RNS (mRNS) szintjét a *caudate putamenben*

Az *N*-metil-*D*-aszpartát receptorok egy non-kompetitív antagonistája, a dizocilpine (MK-801) enyhíti a  $\Delta^9$ -THC által kiváltott katalépsziát

A *caudate-putamen* kannabinoid receptorát kódoló mRNS adrenalektomizált patkányokban 50%-kal magasabb, mint a kontroll állatokban

Az anandamid és a  $\Delta^9$ -THC – dózistól függően – jelentősen megnöveli az ACTH és a kortikoszteron sérumszintjét.

### Kannabinoidok a gyógyászatban

A New Yorkban 1961. március 30-án aláírt Egységes Kábítószer Egyezmény Magyarországon a 8/1968. Korm. számú rendelettel lépett hatályba. Az ennek alapján kihirdetett – és ma is érvényes – 1/1968. BM EüM együttes rendelet mellékletei tartalmazzák a kábítószeres jegyzékét. A 4/1980. EüM-BM számú együttes rendelet melléklete a kábítószernek tekintendő veszélyes pszichotrop anyagokat sorolja fel. A rendeletek alapján a  $\Delta^9$ -THC és izomerjei, valamint a különböző kannabisz-kivonatok "gyógyászati célra nem hozhatók forgalomba, felhasználásuk csak tudományos célra engedélyezhető" (I. számú lista). Bár a THC az egészségügyi hivatalok által egyik legjobban elutasított drogok egyike, gyógyászati felhasználása – különösen az elmúlt 5 évben – újra és újra felmerül. (A marihuána gyógyászati alkalmazása mellett meggyőző példákkal – bár nem ellentmondásmentesen – érvel *Grinspoon és Bakalar* (44).

A kannabinoidoknak több kedvező farmakológiai tulajdonsága ismert, így például asztmatikus zavarok, zöldhályog, mozgási rendellenességek, migrén, krónikus fájdalmak, émelygés és hányinger kezelésére használhatók (19). Kiemelendő, hogy a marihuána, illetve a  $\Delta^9$ -THC (ez utóbbi *dronabinol* vagy *Marinol*<sup>R</sup> néven) klinikailag bevált rákos megbetegedések kemo-terápiás kezelésekor kialakuló hányinger enyhítésében, valamint AIDS-ben szenvedők kóros súlyvesztésének ellensúlyozására. Hasonló terápiás indikációjú a THC egy rokon szerkezetű szintetikus analógja, a *nabilone*. Megemlítenéd, hogy a nitrogénatomot nem tartalmazó



kannabinoidok fájdalomcsillapító hatásmechanizmusa eltér a morfinalkaloidok és rokon vegyületeinek hatásmódjától.

### Toxikológiai vonatkozások

A szervezetbe bekerülő és valamilyen biológiai hatással rendelkező anyagok különböző életfolyamatokkal kölcsönhatásba lépve egyszeri adag által kiváltott *akut*, illetve ismételt adagolás hatására kialakuló *krónikus* mérgezési tüneteket idézhetnek elő. A létrejövő biokémiai és fiziológiai változások jellegét és mértékét, időleges (azaz reverzibilis) avagy tartós voltát az adott anyag kémiai tulajdonságai, mennyisége, a bejuttatás módja, valamint a szervezet külső és belső tényezők által meghatározott állapota (például egyéni érzékenység, metabolizáló képesség) határozza meg.

Az anyagok akut toxicitásának jellemzésére általánosan használt úgynevezett LD<sub>50</sub> érték azt fejezi ki, hogy mekkora anyagmennyiség (*letális dózis*) hatására pusztul el a kísérleti állatok várhatóan 50%-a egyszeri kezelés hatására. Reprodukálhatatlansága miatt a különböző eredetű – következésképpen eltérő kémiai összetételű – "marihuána" illetve "kannabisz" elegy ilyen vizsgálata nem mérvadó. A kémiailag egységes, pszichoaktív hatóanyagoknak, a  $\Delta^9$ -THC-nek az orális LD<sub>50</sub> értéke 1270 mg/kg hím, illetve 730 mg/kg nőstény patkányok esetén [Merck Index, 1983]. A hatékonyabb felszívódást biztosító inhalációval ugyancsak patkányokra az LD<sub>50</sub> 100 mg/kg-ra módosul, míg intravénásan (i.v.) ez az érték 40 mg/kg. A  $\Delta^8$ -THC izomer egészen i.v. mért LD<sub>50</sub> értéke 28 mg/kg. Összevetésül néhány ismertebb vegyület patkányon mért orális LD<sub>50</sub> értéke (mg/kg): amfetamin szulfát: 55; aszpirin: 1500; DDT: 113; koffein: 350; kokain: 18 (i.v.); LSD: 17 (i.v.); morfin: 500 (egér; subcutan) nikotin-szulfát: 83; TCDD: ~0,03 [Merck Index, 1983] (45).

Itt kell megemlítenünk a marihuána-készítmények ma már ugyan ritkán előforduló, de a legkomolyabb akut toxicitási veszélyforrásait. A 70-es években olyan, főként mexikói eredetű kannabisz-preparátumokat foglaltak le, amelyek a rendkívül mérgező és egyéb tekintetben hazánkban is sajnos jól ismert *paraquat* herbiciddel voltak szennyezve (46, 47). Mérgezéseket okozhat még a maszlaggal szennyezett kenderből származó és gombatoxinokkal fertőzött marihuána is. Külföldi jelentések szerint a gyenge pszichoaktív hatású, alacsony kannabinoid-tartalmú marihuánát újabban a szintetikus fenciklidinnel "javítják fel".

Mint utaltunk rá, a marihuána kannabinoid tartalma a növény eredetétől, fajtájától függően széles tartományban változik, általában a szárazanyag 5-10%-a. Így egy szál cigarettában 50-100 mg kannabinoid van, ennek töredéke a pszichoaktív  $\Delta^9$ -THC, amelyből a hatás kialakulásához 5-10 mg-nak kell bekerülnie a szervezetbe. A marihuánás cigaretta szívása jobban terheli a légzőrendszert, mint a hagyományos dohányzás, mert a leszívás és a füst hosszabb idejű "benntartása" miatt a tüdőbe jutó kátrány és szénmonoxid mennyisége többszöröse a hagyományos cigaretta szívásakor a hörgőkbe kerülő adagoknak. A marihuánás cigaretta égése közben "vegyi üzemme" alakul, különböző kémiai átalakulások indulnak meg, és a növényben levő természetes vegyületekből egy sereg pirolízis termék képződik. Így a nem-pszichoaktív természetes kannabinoidok is aktív vegyületté alakul(hat)nak, illetve más, jobbra ismeretlen biológiai tulajdonságú kannabinoidok is keletkeznek és szívódnak fel.

A zsírszövetekben raktározódó THC és a szervezetben biokémiai átalakulások révén keletkező lipofil, esetenként pszichoaktív metabolitjai (például 11-OH- $\Delta^9$ -THC) még a mari-

huánafogyasztás után napokkal is kimutathatók (48, 49, 50), eltérően például a vízdoldható alkoholtól, nikotintól és a koffeintől, amelyek a fogyasztás után viszonylag gyorsan kiürülnek.

A *neurotoxicitás* az idegrendszerre ható anyagok viselkedési és fiziológiai tünetekkel kísért, komoly figyelmet érdemlő mellékhatása. A marihuána, illetve hasis krónikus humántoxikológiai hatásáról – a nehezen reprodukálható kísérleti körülmények miatt – csak kevés használható adat áll rendelkezésre. Jamaikai, costa rica-i, görögországi felmérésekben, illetve THC-val folytatott kísérletekben – a várható viselkedési eltéréseken kívül – nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség a kezelt és a kezeletlen csoportok között (47). A jobban kontrollálható állatkísérletek némiképp ellentmondó eredményeket szolgáltatottak: fiatal patkányokkal végzett vizsgálatokban kannabisz-kivonat vagy THC orális adagolása (vizsgálatoktól függően, 3-8 hónapon át heti 1-5-szöri 5-150 mg/kg dózisok) tartós viselkedési és kóros neurohisztológiai elváltozásokat okozott, azonban fiatal majmokkal végzett hasonló – bár kis számú – vizsgálatban a viselkedési zavarokon kívül más kóros tünetek lényegében nem jelentkeztek (51).

A kannabinoidoknak különféle enzimek működésére kifejtett hatását korábban *Martin* tekintette át (20). Itt csak megemlíjtjük, hogy friss eredmények szerint a THC (52) és a cannabidiol (53) megzavarja a májban a citokróm-P450 izoenzimek által katalizált oxidatív lebontási folyamatokat. Mivel ezek az enzimek fontosak mind a marihuána egyéb alkotóinak, mind más gyógyszereknek (például barbiturátoknak) az *I. fázisú metabolizmusában*, a marihuána-fogyasztás e közvetett hatásai nem elhanyagolhatók. Hasonlóan fontosak azok a gyógyszerkölsönhatási adatok, amelyek valószínűsíthetően nem a metabolikus tényezőkkel magyarázhatók (19).

Ugyancsak megkülönböztetett figyelmet érdemelnek a kannabinoidoknak az *immunrendszerre* gyakorolt hatásai (47, 54, 20, 55, 56). Míg a kezdeti vizsgálatok arra utaltak, hogy marihuánaszívás, illetve THC kezelés nem befolyásolja az immunrendszert, későbbi munkák a kannabinoidok *immunoszuppresszív* hatását mutatták ki, a kannabinoid receptor felfedezése pedig lehetővé tette a THC és analógjainak immunválaszt csökkentő hatásmechanizmusának értelmezését (34, 57). Mindezek alapján felmerül a nem-pszichoaktív kannabinoidok (például  $\Delta^8$ -THC vagy szintetikus analógjai) gyógyászati alkalmazása, különösen a központi idegrendszert érintő autoimmun betegségek gyógyítására.

A kannabinoidoknak a női és a férfi endokrin rendszerre, valamint a reprodukcióra gyakorolt hatása régóta ismert (19). Újabban kimutatták, hogy az anandamid primitív szervezetekkel végzett modellkísérletekben csökkenti a spermiumok megtermékenyítő képességét (58). Feltehetőleg továbbá, hogy a herében nemrég kimutatott kannabinoid receptornak lehet szerepe a marihuána-élvezőknél megfigyelt reprodukciós zavarokban (32).

A toxikológiai adatok összegzésekképpen elmondható, hogy a kannabinoidok alkalmi fogyasztása pszichoaktív hatást kiváltó dózisban ugyan nem tűnik különösebben kockázatosnak, igencsak zavarbaejtő azonban, hogy e vegyületek az eddig vizsgált szinte mindegyik biológiai rendszerre valamilyen hatással vannak.

### Az addiktív potenciál kérdése

Jelenlegi ismereteink szerint a marihuánával szemben tolerancia könnyen, fizikai (pontosabban fiziológiai) függőség azonban nem vagy csak nehezen alakul ki. Ugyanakkor laboratóriumi kísérletek szerint a THC és más kannabinoidok befolyásolják az idegrendszer *dopaminháztartását* (25, 22, 21). Állatkísérletekben a kannabinoidok – indirekt módon – jelentősen

megemelték az extracelluláris dopaminszintet a *caudatum putamenben* és a *nucleus accumbensben*. Mivel a magas dopaminszintet előidéző drogoknak komoly az addikciós potenciálja, a THC esetén is számolni kell ezzel. Figyelemre méltó az a megfigyelés is, hogy Huntington-kóros betegek agyának *substantia nigra* sejtjeiből mind a D<sub>1</sub>-típusú dopamin-, mind a kannabinoid receptorok hiányoznak (59). Ma még nem tudott, hogy a marihuána hatására az agyban bekövetkező dopaminszint-változás milyen biokémiai, fiziológiai, illetve pszichikai folyamatok megváltozását eredményezi, de az említett vizsgálati eredmények kulcsfontosságúak lehetnek a THC és a marihuána hatásmódjának részleteit illetően és az esetleges dependencia kialakulása tekintetében.

Mindezek alapján nyugodtan csak egyet állíthatunk: a marihuána-kutatás még sok izgalmas és gyakorlati szempontból fontos felfedezést tartogat számunkra. A kutatások egyik célja, hogy a kannabinoidok és az anandamid gyógyászati szempontból hasznos tulajdonságait megfelelő szerkezeti változtatásokkal elkülönítsék a nemkívánt hatásoktól. Ugyancsak fontosak lesznek azok a kísérletek, amelyek a marihuána sajátos pszichofarmakológiai hatásának pontos mechanizmusát, az eufória kialakulását, biokémiai hátterét vizsgálják.

Amint a leírtak is szemléltetik, a molekuláris biológia és az agytudományok fejlődése, egy-egy meglepetésszerű felfedezés a kábítószeres területén is rendre új megvilágításba helyezi tudásunkat, s ez gyakran eddigi véleményünk módosítására, megváltoztatására kényszerít. A droghatással kapcsolatos különböző receptorok és endogén ligandjaik felfedezése ma már olyan sebességgel halad, hogy ezek (pszicho)farmakológiai értelmezése szinte már követhetetlen.

A legfrissebb kutatási eredmények arra utalnak, hogy a morfin és a kokain krónikus alkalmazása egy sor azonos hatást mutat az idegrendszer – különösen a *nucleus accumbens* és a *ventrális tegmentum* – G-proteinekből, másodlagos hírvivőkből és protein-foszforilálásból álló rendszerére (1. ábra) (30). E rendszer adaptációja a krónikus droghatásra olyan általános válaszreakciónak tűnik, amely – az adott idegsejtől függően – fizikai vagy pszichológiai addikcióhoz vezet. A "nem-megerősítő" tulajdonságú pszichotróp szereknek (például fluoxetin, haloperidol, clonidin) nincs különösebb hatásuk ezekre a hírvivőkre. Mivel ismert, hogy az alkohol, az amfetamin, a nikotin és a THC befolyásolják a *nucleus accumbens* és a *ventrális tegmentum* dopaminerg agyi jutalmazó ("reward") központjait (16, 60, 61), ezért különösen időszerű ezeknek a drogoknak a sejten belüli közvetítő rendszerekre gyakorolt krónikus hatásának vizsgálata is. A közeljövőben transzgenikus állatokkal végzett kísérletek is segíthetnek annak felderítésében, hogy milyen öröklött, genetikai tényezők játszhatnak szerepet az addikcióra való egyéni hajlamban.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerző köszönetet mond Prof. R. Mechoulamnak, hogy az anandamidokra vonatkozó legfrissebb kutatási eredményeit rendelkezésünkre bocsátotta, valamint Gerevich Józsefnek konzultatív segítségéért.

#### IRODALOM

1. BAYER, I. (1989): A kábítószer. Gondolat, Budapest.
2. BOUQUET, R.J. (1950): Cannabis. Bull. Narcotics 2(4):14-30.
3. STAFFORD, P. (1992): Marijuana and hashish. In: Psychedelics Encyclopedia. Third ed., Ronin Publishing, Inc., Berkeley, CA, 157-223.

4. SCHULTES, R.E., HOFMANN, A. (1992): The nectar of delight. In: *Plants of the Gods: Their Sacred, Healing, and Hallucinogenic Powers*. (Originally published by McGraw-Hill, New York 1979), Healing Arts Press, Rochester, Vermont, 92-101.
5. WENGER, T. (1993): Hasisfogyasztás a középkorban. *História* 15(1):8-10.
6. BALABANOVA, S., PARSCHE, F., PIRSIG, W. (1992): First identification of drugs in Egyptian mummies. *Naturwissenschaften* 79:358.
7. ZLAS, J., STARK, H., SELIGMAN, J., LEVY, R., WERKER, E., BREUER, A., MECHOULAM, R. (1993): Early medical use of cannabis. *Nature* 363:215.
8. RABELAIS, F. (1954): *Gargantua és Pantagruel* (Fordította: Benedek Marcell) Szépirodalmi Könyvkiadó, Budapest, 176-180.
9. MUSTO, D.F. (1991): Az ópium, a kokain, a marihuána és az amerikaiak. *Tudomány* 7 (Szeptember), 8-16.
10. MECHOULAM, R. (1988): Alkaloids in *Cannabis sativa* L. In: *The Alkaloids*, Vol. 34 (Ed: Brossi, A) Academic Press, Inc., New York, 77-93.
11. MECHOULAM, R., GAONI, Y. (1967): Recent advances in the chemistry of hashish. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 25:175-213.
12. MECHOULAM, R., McCALLUM, N.K., BURSTEIN, S. (1976): Recent advances in the chemistry and biochemistry of cannabis. *Chem. Rev.* 76:75-112.
13. DAM, H. (1935): The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Nature* 135:652-653.
14. GAONI, Y., MECHOULAM, R. (1964): Isolation, structure, and partial synthesis of, an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86:1646-1647.
15. TURNER, C.E., ELSOHL, Y., M.A., BOEREN, E.G. (1980): Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A review of the natural constituents. *J. Nat. Prod.* 43:169-234.
16. ABOOD, M.E., MARTIN, B.R. (1992): Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol. Sci.* 13:201-206.
17. COMPTON, D.R., RICE, K.C., de COSTA, B.R., RAZDAN, R.K., MELVIN, L.S., JOHNSON, M.R., MARTIN, B.R. (1993): Cannabinoid structure-activity relationships: correlation of receptor binding and in vivo activities. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 265:218-226.
18. RAZDAN, R.K. (1986): Structure-activity relationships in cannabinoids. *Pharmacol. Rev.* 38:75-149.
19. DEWEY, W.L. (1986): Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 38:151-178.
20. MARTIN, B.R. (1986): Cellular effects of cannabinoids. *Pharmacol. Rev.* 38:45-74.
21. MECHOULAM, R., VOGEL, Z., BARG, J. (1994b): CNS cannabinoid receptors. Role and therapeutic implications for CNS disorders. *CNS Drugs* 2:255-260.
22. MECHOULAM, R., HANUS, L., MARTIN, B.R. (1994a): Search for endogenous ligands of the cannabinoid receptor. *Biochem. Pharmacol.* 47:1537-1544.
23. DEVANE, W.A., DYSARZ, F.A., III, JOHNSON, M.R., MELVIN, L.S., HOWLETT, A.C. (1988): Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34:605-613.
24. HERKENHAM, M., LYNN, A.B., LITTLE, M.D., JOHNSON, M.R., MELVIN, L.S., deCOSTA, B.R., RICE, K.C. (1990): Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1932-1936.
25. HERKENHAM, M.A. (1993): Localization of cannabinoid receptors in brain: relationship to motor and reward systems. In: *Biological Basis of Substance Abuse*. (Eds: Korenman, SG; Barchas, JD) Oxford University Press, New York, 187-200.
26. HOWLETT, A.C., BIDAUT-RUSSELL, M., DEVANE, W.A., MELVIN, L.S., JOHNSON, M.R., HERKENHAM, M. (1990): The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization. *Trends Neurosci.* 13:420-423.
27. MATSUDA, L.A., LOLAIT, S.J., BROWNSTEIN, M.J., YOUNG, A.C., BONNER, T.I. (1990): Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346:561-564.
28. MATSUDA, L.A., LOLAIT, S.J., BROWNSTEIN, M.J., BONNER, T.I. (1993): The THC receptor and its implications. In: *Biological Basis of Substance Abuse*. (Eds: Korenman, SG; Barchas, JD) Oxford University Press, New York, 95-106.
29. HOWLETT, A.C., JOHNSON, M.R., MELVIN, L.S., MILNE, G.M. (1988): Nonclassical cannabinoid analgesics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol. Pharmacol.* 33:297-302.
30. NESTLER, E.J., GUITART, X., BEITNER-JOHNSON, D. (1993): Second-messenger and protein phosphorylation mechanism underlying opiate and cocaine addiction. In: *Biological Basis of Substance Abuse*. (Eds: Korenman, SG; Barchas, JD) Oxford University Press, New York, 49-69.
31. MUNRO, S., THOMAS, K.L., ABU-SHAAR, M. (1993): Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61-65.
32. GÉRARD, C.M., MOLLEREAU, C., VASSART, G., PARMENTIER, M. (1991): Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem. J.* 279:129-134.
33. CASELLAS, P., BOUABOULA, M., RINALDI, M., CARAYON, P., CARILLON, C., DELPECH, B., SHIRE, D., LÉFUR, G. (1993): Cannabinoid receptor expression in human leukocytes. *Eur. J. Biochem.* 214:173-180.
34. KAMINSKI, N.E., ABOOD, M.E., KESSLER, F.K., MARTIN, B.R., SCHATZ, A.R. (1992): Identification of a functionally relevant cannabinoid receptor on mouse spleen cells that is involved in cannabinoid-mediated immune modulation. *Mol. Pharmacol.* 42:736-742.
35. HUGHES, J., SMITH, T.W., KOSTERLITZ, H.W., FOTHERGILL, L.A., MORGAN, B.A., MORRIS, H.R. (1975): Identification of two related peptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258:577-579.
36. DEVANE, W.A., HANUS, L., BREUER, A., PERTWEE, R.G., STEVENSON, L.A., GRIFFIN, G., GIBSON, D., MANDELBAUM, A., ETINGER, A., MECHOULAM, R. (1992): Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258:1946-1949.

37. HANUŠ, L., GOPHER, A., ALMOG, S., MECHOULAM, R. (1993): Two new unsaturated fatty acid ethanolamides in brain that bind to the cannabinoid receptor. *J. Med. Chem.* 36:3032-3034.
38. DEVANE, W.A., AXELROD, J. (1994): Enzymatic synthesis of anandamide, an endogenous ligand for the cannabinoid receptor, by brain membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:6698-6701.
39. KRUSZKA, K.K., GROSS, R.W. (1994): The ATP- and CoA-independent synthesis of arachidonylethanolamide. *J. Biol. Chem.* 269:14345-14348.
40. DI MARZO, V., FONTANA, A., CADAS, H., SCHINELLI, S., CIMINO, G., SCHWARTZ, J-C., PIOMELLI, D. (1994): Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 372:686-691.
41. DEUTSCH, D.G., CHIN, S.A. (1993): Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist. *Biochem. Pharmacol.* 46:791-796.
42. KOUTEK, B., PRESTWICH, G.D., HOWLETT, A.C., CHIN, S.A., SALEHANI, D., AKHAVAN, N., DEUTSCH, D.G. (1994): Inhibitors of arachidonoyl ethanolamide hydrolysis. *J. Biol. Chem.* 269:22937-22940.
43. EVANS, D.M., LAKE, J.T., JOHNSON, M.R., HOWLETT, A.C. (1994): Endogenous cannabinoid receptor binding activity released from rat brain slices by depolarization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268:1271-1277.
44. GRINSPOON, L., BAKALAR, J.B. (1993): *Marijuana, the Forbidden Medicine*. Yale University Press, New Haven. 184 pp.
45. *The Merck Index* (Eds. Windholz, M., Budavari, S.). Tenth Ed., Merck and Co. Inc., Rahway, N. J. 1983.
46. TURNER, C.E., CHENG, P.C., TORRES, L.M., EISOHLY, M.A. (1978): Detection and analysis of paraquat in confiscated marijuana samples. *Bull. Narcotics* 30(4):47-56.
47. HOLLISTER, L.E. (1986): Health aspects of Cannabis. *Pharmacol. Rev.* 38:1-20.
48. AGURELL, S., HALLDIN, M., LINDGEN, J-E., OHLSSON, A., WIDMAN, M., GILLESPIE, H., HOLLISTER, L. (1986): Pharmacokinetics and metabolism of D1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol. Rev.* 38:21-43.
49. CHIANG, C.N., BARNETT, G. (1989): Marijuana pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: *Cocaine, Marijuana, Designer Drugs: Chemistry, Pharmacology, and Behavior*. (Eds: Redda, KK; Walker, CA; Barnett, G) CRC Press, Boca Raton, 113-125.
50. EISOHLY, M.A., EISOHLY, H.N. (1989): Marijuana: analysis and detection of use through urinalysis. In: *Cocaine, Marijuana, Designer Drugs: Chemistry, Pharmacology and Behavior*. (Eds: Redda, KK; Walker, CA; Barnett, G) CRC Press, Boca Raton, 145-161.
51. SCALLET, A.C. (1991): Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40:671-676.
52. BORNHEIM, L.M., EVERHART, E.T., LI, J., CORREIA, M.A. (1993): Characterization of cannabidiol-mediated cytochrome P450 inactivation. *Biochem. Pharmacol.* 45:1323-1331.
53. BORNHEIM, L.M., CORREIA, M.A. (1991): Purification and characterization of the major hepatic cannabinoid hydroxylase in the mouse: a possible member of the cytochrome P-450IIC subfamily. *Mol. Pharmacol.* 40:228-234.
54. HOLSAPPLE, M.P., MUNSON, A.E. (1985): Immunotoxicology of abused drugs. In: *Immunotoxicology and Immunopharmacology* (Eds: Dean, JH; Luster, MI; Munson, AE; Amos, HE) Raven Press, New York, 381-392.
55. MUNRO, S., THOMAS, K.L., ABU-SHAAR, M. (1993): Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365:61-65.
56. ZIMMERMAN, A.M., TITISHOV, N., MECHOULAM, R., ZIMMERMAN, S. (1991): Effect of stereospecific cannabinoids on the immune system. In: *Drugs of Abuse, Immunity, and Immunodeficiency* (Eds: Friedman, H; Specter, S; Klein, T.W.) Plenum Press, New York, 71-80.
57. WIRGUIN, I., MECHOULAM, R., BREUER, A., SCHEZEN, E., WEIDENFELD, J., BRENNER, T. (1994): Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by cannabinoids. *Immunopharmacology* 28:209-214.
58. SSHUEL, H., GOLDSTEIN, E., MECHOULAM, R., ZIMMERMAN, A.M., ZIMMERMAN, S. (1994): Anandamide (arachidonylethanolamide), a brain cannabinoid receptor agonist, reduces sperm fertilizing capacity in sea urchins by inhibiting the acrosome reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:7678-7682.
59. 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.
60. CHEN, J., PAREDES, W., LI, J., SMITH, D., LOWINSON, J., GARDNER, E.L. (1990):  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockade enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology* 102:156-162.
61. KOOB, G.F., BLOMM, F.E. (1988): Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242:715-723.

Ujváry István dr.\*  
1022 Budapest  
Herman Ottó u. 15.

\*Jelenlegi cím:  
MTA Kémiai Kutatóközpont  
1025 Budapest, Pusztaszeri út 59-67.