

# FREUND TAMÁS

## »Hullámtörés«

### A kannabisz (marihuána) hatása az agyhullámokra – memóriazavar és szorongás



*Freund Tamás  
neurobiológus  
az MTA rendes tagja*

1959-ben született Zircen. Tanulmányait a JATE, illetve az ELTE Természettudományi Karán végezte; 1983-ban diplomázott biológusként. 1986-ban a biológiai tudomány kandidátusa, 1992-ben akadémiai doktora lett; 1998-tól az MTA levelező, majd 2004-től rendes tagja.

Pályáját a Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Anatómiai Intézetében kezdte, 1982 és 1988 között az Oxford Universityn volt ösztöndíjas, majd tudományos munkatárs, illetve főmunkatárs. 1990-től az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetének osztályvezetője, 2002-től az intézet igazgatója. 2001-től a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Neurobiológiai Tanszékének tanszékvezető egyetemi tanára.

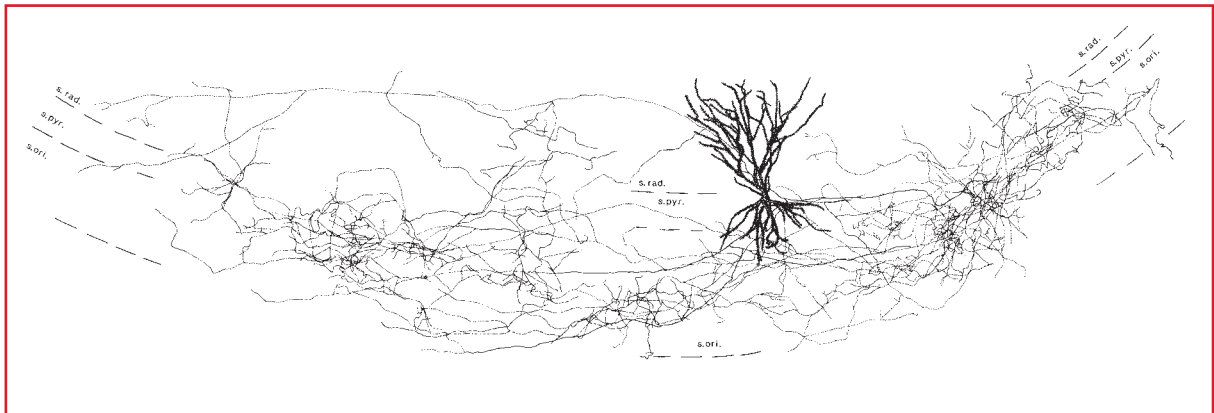
Tagja az Európai Idegtudományi Társaság programbizottságának, a Magyar Idegtudományi Társaság és az Idegtudományi Világszövetség vezetőségének. Több rangos idegtudományi folyóirat szerkesztőbizottságának tagja. Több mint 200 nemzetközi publikáció szerzője, illetve társszerzője.

Kutatási területe: az agykéreg idegsejtjeinek, azok kapcsolatszerkezetének szinaptikus és kémiai szerkezetének, élettana, szerepe az epilepsziás és ischémiás agykárosodásban.

Valamennyien teljesebb életet szeretnénk élni, melynek egyik kulcsa, hogy minél több antennával érzékeljük a külvilágot, ugyanakkor belső világunk, érzelmeink, motivációink révén a megszerzett információt megfelelő kontextusban és mélységekben raktározzuk el agyunkba. Az agykutatás eredményei ma már képesek az idegsejthálózatok szintjén magyarázatot adni a memórianyomok keletkezésének izgalmas jelenségeire, a hatékony és kreatív előhívás számos részletére. Ezek az ismeretek egyben lehetővé tették az agyműködésbe durván beavatkozó kábítószeres pontos hatásmechanizmusainak, a függőség kialakulásának megfejtését is. Az előadás először az agyi információfeldolgozás, a memória kialakulásának egy-két elemi mechanizmusával, a belső világ részvételének módjával foglalkozik, hogy aztán jobban megérthessük az úgynevezett könnyű drogok hatásmechanizmusát és mérhetetlen veszélyeit.

## Az agykéreg felépítése és működése

A 20. század végén, az agykutatás évtizedében szinte szállóigévé vált, hogy „az agy megismerése korunk legnagyobb kihívása”. Ez különösképpen igaz az agykéregre, mely a legmagasabb rendű idegi működések központja. Ide



*A piramissejt ingerület továbbító nyúlványrendszere az axon. Egy agykérgi idegsejt axonján átlagosan 20–40 ezer végződés található, melyek az ingerület-áttevődés helyei. Egy ilyen sejt tehát 20–40 ezer másikhoz képes az impulzusokat továbbítani*



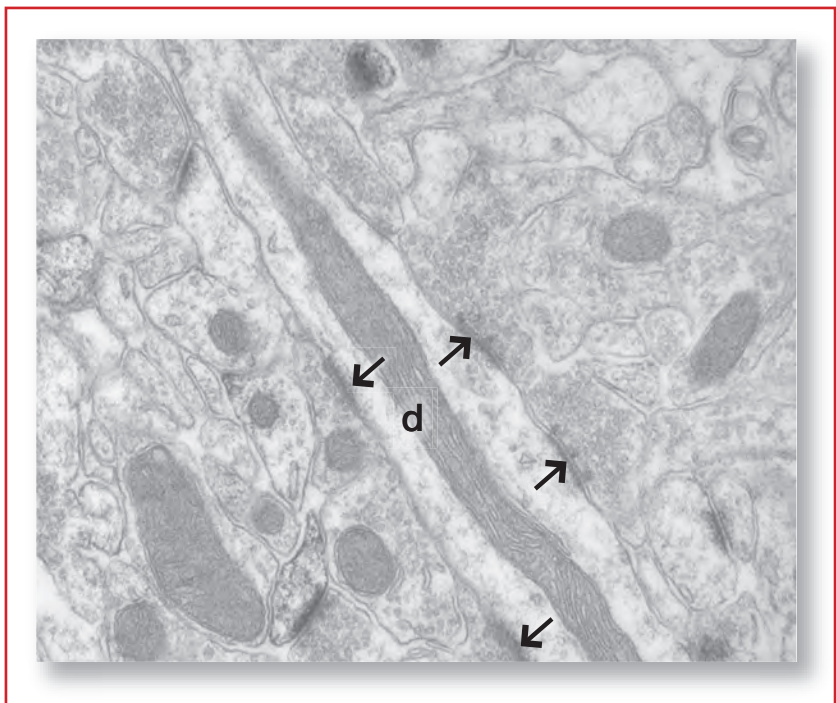
*A piramissejt ingerületet fogadó nyúlványrendszere, a dendriték; a sejtestestből faszzerűen szétágazó nyúlványok, melyek 10–20 ezer másik idegsejttől fogadnak impulzusokat*

*A szinapszis (nyilak) az ingerület-áttevődés helye egyik idegsejtről a másikra. Az elektronmikroszkópos ábrán egy rövid dendritszakasz (d) látszik, amint 4 axonvégződéstől kap szinapsztist a nyilakkal jelölt pontokon. Húszezerszeres nagyítás*

kapcsolódik a tudatos érzékelés, a tanulás, a memória, továbbá cselekvéseink tervezése, kivitelezésének irányítása, a kreativitásunk és más kognitív folyamatok, melyekért az agykéreg több milliárd sejtjének bonyolult hálózatai felelősek. *Vajon megismerhető-e maga a megismerést végző szerkezet, az agykéreg?* Ezt a megválaszolhatatlannak tűnő örök filozófiai kérdést nem a filozófia, hanem a kísérletes biológia oldaláról fogom megközelíteni. Az előadás, remélem, meggyőzi önöket, hogy az agykérgi működések kutatóinak feladata közel sem reménytelen, de azért a „korunk legnagyobb kihívása” megjelölés jogosnak mondható.

Az agykéreg az egész agyunkat tekervényezve beborító két milliméter vastag köpeny, mely több milliárd idegsejtet tartalmaz. Az idegsejtek abban különböznek egyéb testi sejtjeinktől, hogy bonyolult nyúlványrendszerrel rendelkeznek, és elektromos jelek továbbítására képesek.

Ezek a sejtnyúlványok olyan komplexek, hogy mindegyikük képes húsz-harmincezer másik idegsejt nyúlványaitól elektromos impulzusokat fogad-





*Az idegvégződések ingerületátvivő anyaggal teli hólyagocskákat (nyilak) tartalmaznak, melyek ingerület hatására a szinaptikus részbe (nyílhegy) öntik tartalmukat. Ez az anyag a fogadó sejtnyúlvány, jelen esetben egy dendrittüske (dt) membránjában lévő érzékelő fehérjékhez (receptorokhoz) kötődve fejt ki hatását, azaz serkenti vagy gátolja a fogadó idegsejtet. Elektronmikroszkópos felvétel, negyvenezereser nagyítás*

ni, és saját kisüléseit (az információ továbbítását jelentő impulzusokat) újabb harminc-nyvenezer hasonló idegsejthez továbbítani. Tovább fokozza a rendszer komplexitását, hogy egy-egy ilyen sejt közötti kapcsolat, szaknyelven **szinapszis**, amelyből a sokmilliárd agykérgi idegsejt mindegyike ötven-nyolcvanezerrel rendelkezik, nem állandó erősségű. Ezek a kapcsolatok a használattól függően képesek megerősödni vagy gyengülni, és tulajdonképpen ez a memória sejt szintű alapja. Egy memórianyom tárolásához azonban nem két sejt között, hanem több százezer vagy millió idegsejt adott mintázatai között kell a kapcsolatnak tartósan megerősödni, s a későbbiekben ennek a sejt kombinációnak az együttes kisülése jelenítheti meg tudatunkban ezt az emléknymot. Egy komplex emléknymomban számos érzékszervi információ kapcsolódik össze, például egy kerti sétára visszaemlékezve egyszerre jut eszünkbe a virágok színe, illata, a madarak éneke. Ezeknek az egyes érzékszervi információknak az elsődleges agykérgi feldolgozása más-más kéregterületen történik, majd a feldolgozott információk a tartós beégetődés során egy speciális kérgi régióban – a hippocampusban – kapcsolódnak össze egységes perceptummá (érzéklétté).

## A hippocampus

A **hippocampus** az **agykéreg** minden érző és **asszociációs területével** közvetett oda-vissza irányú kapcsolatban áll. Valamennyi érzékszervből származó információ eljut ide, majd a szinapszisok megerősödése révén itt társítódnak egymással, átalakulnak hosszú idejű tárolásra alkalmas formába, és végül visszajutnak az agykéreg egyéb területeire. A memória tárolását tehát hosszú távon nem a hippocampus végzi, hanem az agykéreg specifikus régiói, viszont a beégetéshez a hippocampus alapvetően szükséges. Ennek

### Szinapszis:

két idegsejt közötti kapcsolat, ahol az ingerület (kémiai vagy elektromos úton) átterjed az egyik idegsejtről a másikra; ez a kapcsolat lehet serkentő és gátló is.

### Hippocampus:

az agykéreg egy speciális területe, amely kitüntetett szerepet játszik a tanulási és memória folyamatokban, és reciprok (oda-vissza irányú) kapcsolatban áll valamennyi érző és asszociációs kéregterülettel.

### Asszociációs agykéregterület:

az agykéreg olyan területei, ahol többféle érzékszervi információ együttes feldolgozása folyik, és ahol ezek az információk – a memórianyomok beégetődése során – össze tudnak kapcsolódni.



ékes bizonyítéka egy H. M. nevű epilepsziás beteg esete, akit az 1950-es években az Egyesült Államokban megműtöttek: mindkét oldalon kivették a hippocampust, ott volt ugyanis a fókusz. Ez a férfi a műtét után nem tudott új információkat megtanulni, minden reggel el kellett kísérni a munkahelyére, mert egyedül nem talált oda, és ott minden reggel mindenkinek újra bemutatkozott. Régmúlt dolgokra azonban kiválóan visszaemlékezett, hiszen ezek az emlényomok az ép agykéregben tárolódtak, a hippocampusra csak az új memória bevéséséhez van szükség. A hippocampus feladata tehát az egyes érzékszervi információk társítása a memórianyomok tartós beégetése során.

## Az idegsejtek szinkronitásának biztosítása

A hippocampus és a teljes agykéreg mindezeket a feladatokat a szinapszisok már említett tartós megerősödésén keresztül végzi. A szakirodalom ezt a kulcsfontosságú jelenséget tartós potenciációnak nevezi, angolul Long Term Potentiation, azaz LTP. Ennek mechanizmusáról az elmúlt évtizedben hatalmas ismeretanyag gyűlt össze, az önök számára megpróbálom a lényegét megragadni. Ha két összekapcsolt idegsejt pontosan egyszerre (tíz milliszekundum vagy annál kisebb időkülönbséggel) sül ki, azaz ad le elektromos jelet, akkor a köztük lévő kapcsolatot, szinapszist tartósan meg fog erősödni. Ennek a jelenségnek ma már ismerjük a molekuláris mechanizmusát is. Ugyanez játszódik le, ha nem két, hanem több százezer vagy millió sejt sül ki egyszerre ilyen pontossággal. Azok is megerősítik egymással kapcsolataikat, és előszeretettel fognak együtt kisülni a jövőben is, s ez már jelenthet egy memórianyomot.

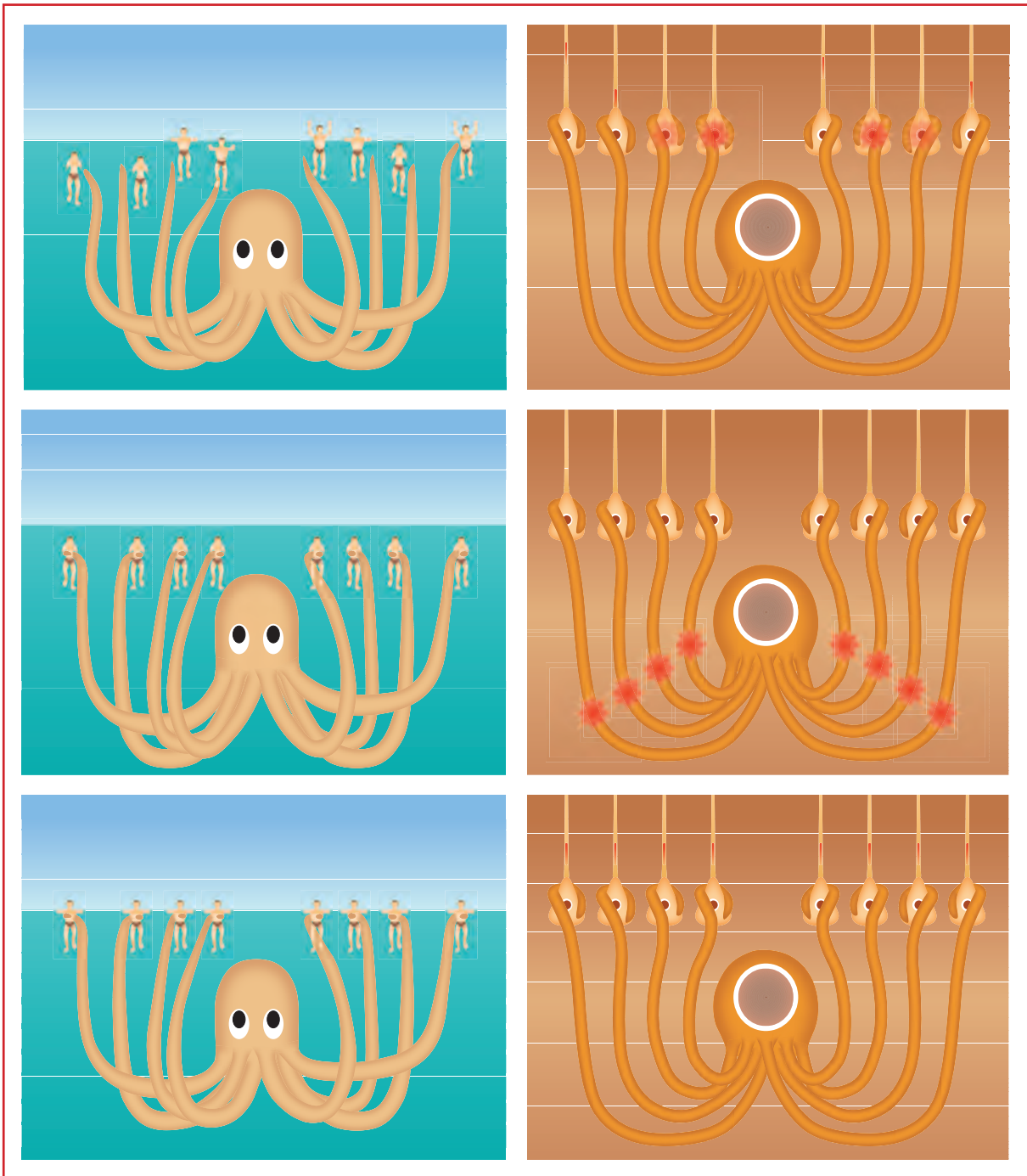
A memória bevésődésének egyik feltétele tehát a hihetetlen pontosan időzített együttes kisülése azoknak az idegsejteknek, amelyek az adott pillanatban éppen aktiválódnak, azaz információt hordoznak. Ha tíz milliszekundumnál nagyobb a különbség, akkor kapcsolatuk nem erősödni, hanem gyengülni fog. Ennek a precíz együttműködésnek, a szinkronizációnak a biztosításáért felelősek a gátló idegsejtek. De hogyan lehet gátlás útján szinkronizálni? Ezt a következő példával lehet érzékletesen szemléltetni. Tételezzük fel, hogy önök mindannyian egy hatalmas medencében úszkálnak, én pedig egy több száz karú polip vagyok. Ha össze akarnám hangolni működésüket, azaz a légzésüket, akkor sok karom segítségével mindenkit lehúznék a víz alá, majd jó egy perc múlva egyszerre mindenkit felengednék. Az első levegővétele mindenkinek garantáltan egyszerre történne. A több száz karú polip volt ebben a példában a gátlósejt, önök pedig az általa beidegezett serkentősejtek. Ha ezt a lehúzást és felengedést ritmikusan ismételném, akkor minden lélegzetvételük egyszerre történne, azaz szinkronizálnának, és kialakulna egy hullámtevékenység, a légzési és víz alatti fázisok váltakozása.

Itt azonban nem ezer, hanem több millió serkentősejtről van szó, melyek működését több százezer gátlósejtnek kell szinkronizálnia. Mi az, ami a százezer gátlósejt működését összehangolja és teszi egyben ritmikusá?

### Szeptum:

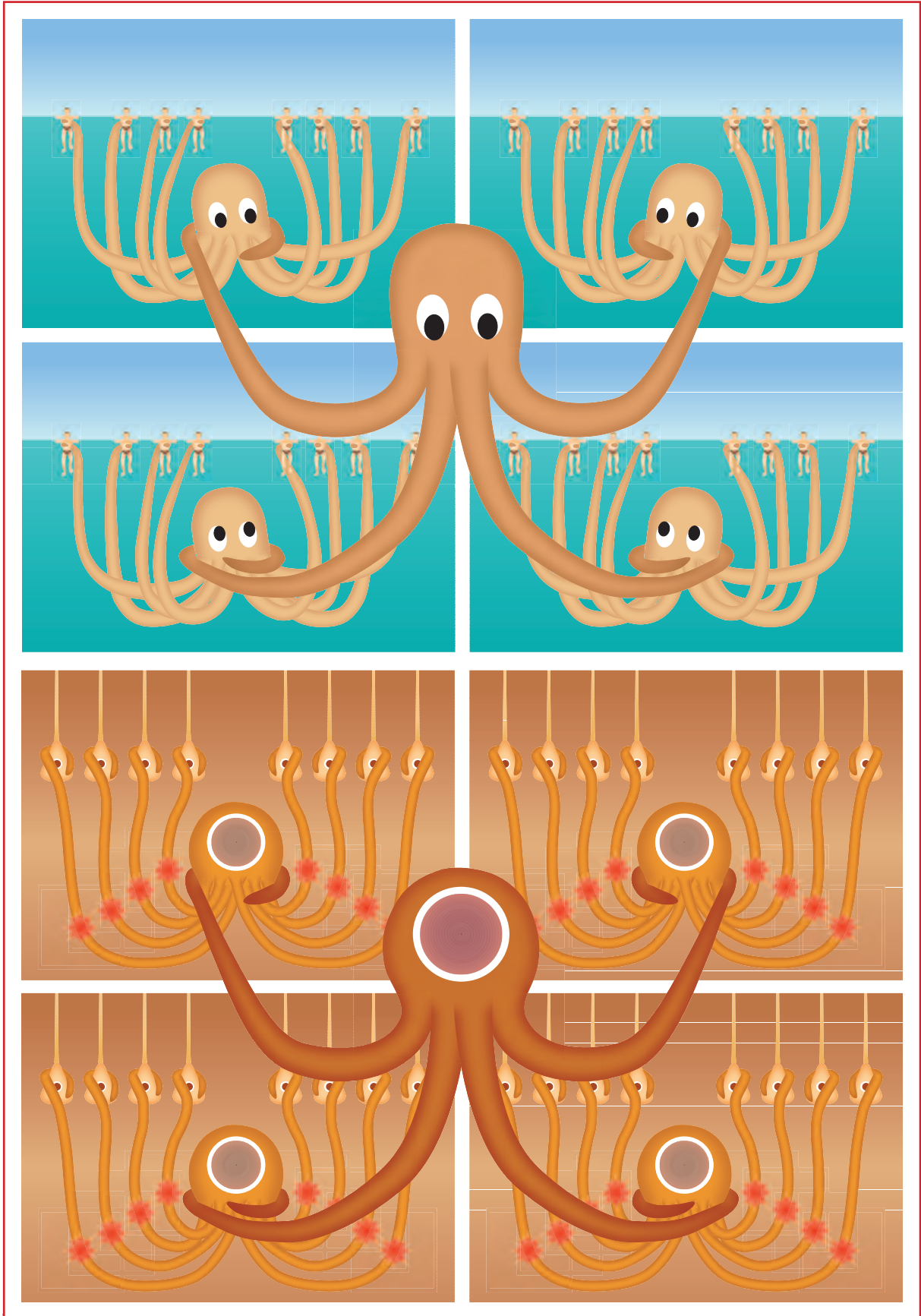
egy agyterület néhány ezer sejtrel. Ezek többsége ritmusgeneráló (pacemaker) sejt, melyek gátlástalanítás útján szinkronizálják az agykérgi sejtek működését.





A példa mellett maradva, tételezzük fel, hogy sok ilyen medence van egymás mellett, és azok mindegyikében van egy-egy polip, mely szabadon merítgeti az embereket a víz alá. Kell hogy legyen egy szuperpolip, amelyik már nem az emberekkel foglalkozik, hanem az összes medence felett állva valamennyibe kinyújtja egy-egy karját, és az egyes medencékben lévő polipok működését hangolja össze. A hippocampus esetében ez a szuperpolip a **szeptum** nevű agyterületen található pacemaker vagy ritmusgeneráló sejtek együttese. Ezekről egy *Nature*-közleményben igazoltuk, hogy szelektíven idegzik be a hippocampus gátlósejtjeit. Tehát ezek a pacemaker-

*Piramissejtek aktivitásának szinkronizációja gátlás útján*



sejtek készítetik ritmikus szinkronaktivitásra a hippocampus gátlósejtjeit, azok pedig ebben a ritmusban szinkronban hullámozgatják a több millió serkentősejt ingerelhetőségét.

## Belső világunk szabályozó szerepe

Eredményeink akkor váltak igazán izgalmassá, amikor kiderítettük, hogy a szeptum ritmusgeneráló sejtjein kívül más központok is vannak az agyban, melyek hasonlóan hatékonyan és szelektíven idegzik be az agykéreg gátlósejtjeit (azaz „szuperpolipként” működnek); és ezen központok közös tulajdonsága, hogy érzelmi és motivációs impulzusokat, valamint testünk általános fiziológiai állapotáról szóló információkat közvetítenek tudatos agyunk számára. Ez pedig azt jelenti, hogy a neuronhálózatok szerkezetének vizsgálatával magyarázatot találtunk arra, miért képesek érzelmeink, motiváltságunk vagy éppen fizikai állapotunk olyan drasztikus módon befolyásolni tanulási képességeinket, memóriánk tartósságát. Belső világunk „szuperpolipként” működve dönti el, hogy lesz-e az agykéregben szinkronizáció, s ha igen, milyen mértékű, frekvenciájú. A külvilág információinak agykérgi feldolgozása és elraktározása akkor hatékony, ha társítódik belső



Joseph Bédier: *Trisztán és Izolda regéje*. Hegedűs István illusztrációja, 1956

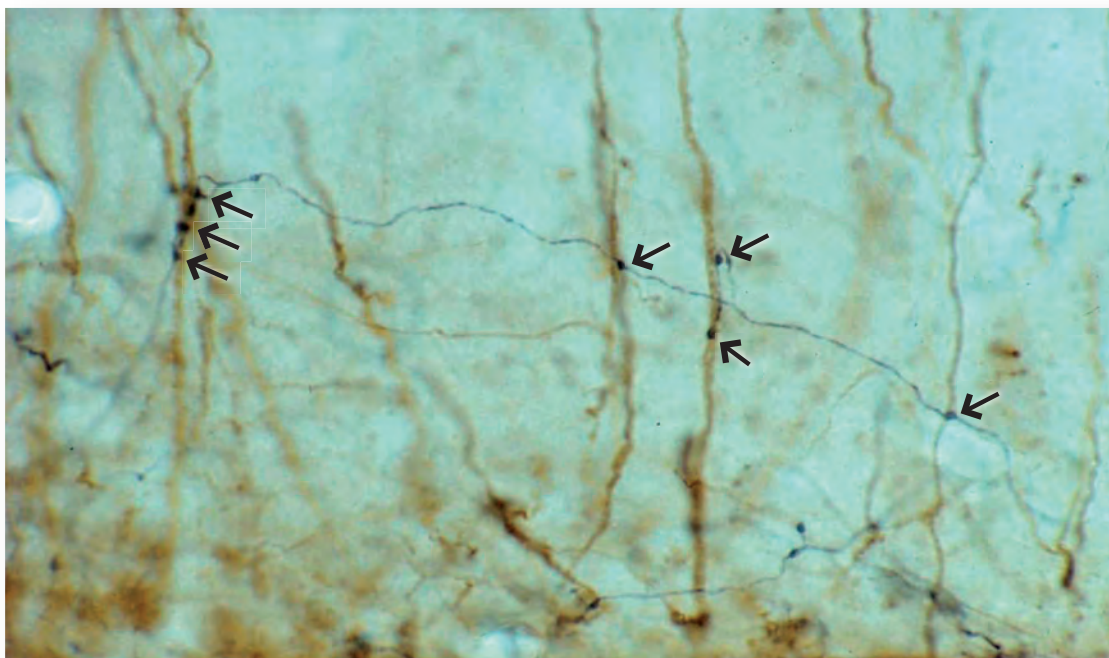


A szeptum ritmusgeneráló (pacemaker) sejtjeiből eredő axonok (fekete színűre festve, nyilakkal jelölve) körülfonják a hippocampus gátló sejtjeit (G, barna színűre festve).

A szeptális axonok így képesek hatékonyan gátolni a hippocampális gátlósejteket, és így gátlástalanítani (s ezáltal szinkronizálni) a régió piramissejtjeit

A szemközti oldalon:  
Piramissejtek aktivitásának szinkronizációja gátlás útján





*A szeptális axonok (fekete) és a hippocampus gátló sejtjeinek dendritjei (függőlegesen futó barna nyúlványok) hasonló módon lettek megfestve, mint az előző ábrán. Itt is jól látható a nagyfokú szelektivitás, a szeptális axon csak a gátló sejtek dendritjeivel képez szinapszist (nyilak által jelzett megvastagodások, az ingerületátvitel helyei).*

világunkból származó impulzusokkal, hiszen ez utóbbiak biztosítják – az agyhullámokon keresztül – a megfelelő pontosságú együttműködést a kódolást végző sejtek között. Ezáltal leszünk képesek az információ hatékony és szelektált eltárolására agyunknak olyan, akár tudat alatti, rekeszeibe, amelyekből a kreativitás is táplálkozik.

Ezek az eredmények és következtetések azt igazolják, hogy az érzelmvilág gazdagsága jelentősen befolyásolja tanulási képességünket, kreativitásunkat. Ezért kell oktatási rendszerünkben, elsősorban a középiskolában, jóval nagyobb hangsúlyt kapnia az érzelmvilág gazdagítását szolgáló művészeti és erkölcsi nevelésnek. A lelki elsivárosodás jelei egyértelműen észlelhetők a mai fiatalság körében, melyhez hozzásegít az internet, a számítógépek virtuális valósága, a szelektálatlan információáradat – de a hit és vallási erkölcs negyvenéves száműzetése is. A művészeti élmények révén tárjuk szélesre a fiatalokban a befogadás folyosóját az agy és a külvilág között, hiszen ugyanezen a folyosón közlekedik az alkotóképesség is, csak ellenkező irányban. Ezáltal nemcsak kreativitásunk nő, hanem emberségesebb emberekké válhatunk a pénz, az önzés és az érdekkapcsolatok világában.

## A kannabisz hatásmechanizmusa

Az ember természetesen mindig mindenre talál kényelmesebb, olcsóbb megoldást, még ha az csak rövid távon tűnik is eredményesnek. Ha nincs motiváció, kemény munkával szerzett sikerélmény, öröme, akkor megpróbálja mindezt egyszerű kémiai úton – tudatmódosító, kábító- és egyéb

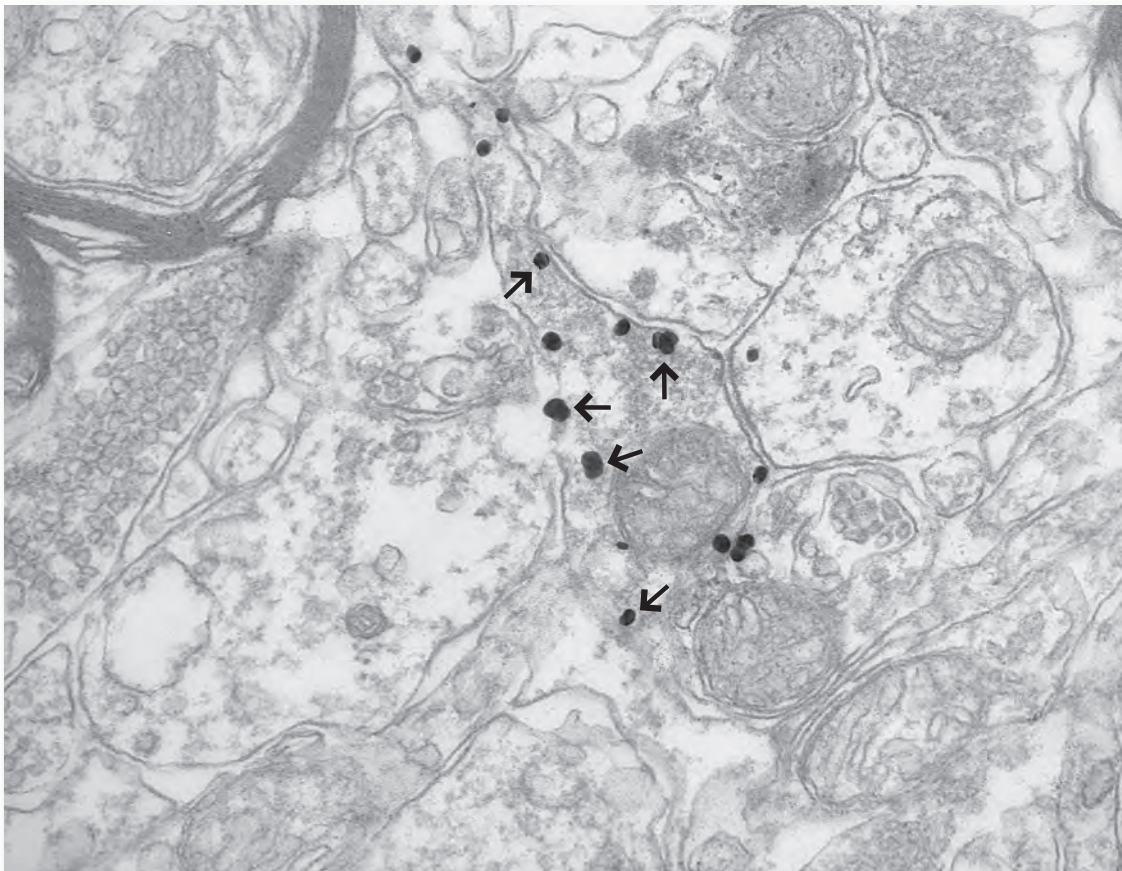


szerekkel – létrehozni az agyában. Ebben az előadásban a legelterjedtebb kábítószerrel, a kannabisszal szeretnék foglalkozni.

Közel ötezer éve ismeri az emberiség az indiai kenderben, azaz a tudományos néven *Cannabis sativa*, illetve *Cannabis indica* elnevezéssel illetett növényekben rejlő anyagoknak a viselkedésre és az egyes betegségekre gyakorolt jellegzetes hatását. Napjainkban az indiai vadkenderből készült marihuána (kannabisz) a legnagyobb mennyiségben fogyasztott tudatmódosító anyag világszerte. A kannabisz népszerűségét főleg viszonylagos és látszólagos biztonságának köszönheti, mivel más kábítószerekkel ellentétben nincs olyan dózisa, amely rövid távon az életre veszélyes lenne, és mert tartós használatával kapcsolatban az a tévhit terjedt el, hogy nem okoz függőséget.

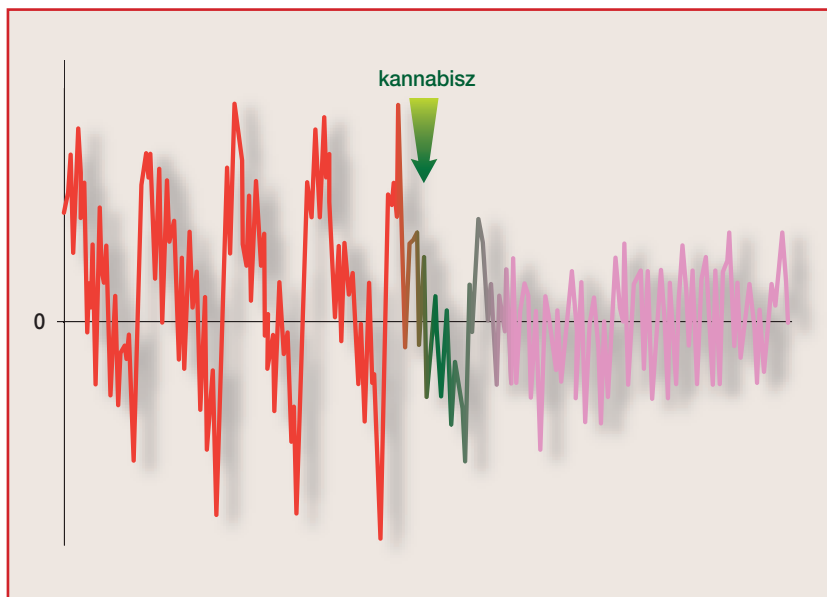
Az 1990-es évek elejéig szinte semmit sem tudtunk az indiai kenderről és a benne található pszichoaktív kémiai anyagok hatásmechanizmusáról. Mindez nagyrészt annak tulajdonítható, hogy a kender bioaktív hatóanyagának a pontos kémiai szerkezetét csak 1964-ben sikerült megállapítani. Az elmúlt tíz-tizenöt évben jelentős előrelépés történt ezen a területen, melynek komoly részese volt az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet vezetésével álló munkacsoportja is. Ma már tudjuk, hogy a növényben található több mint hatvanféle terpénszerű vegyület közül a viselkedési ha-

*Az elektronmikroszkópos ábrán egy axonvégződés látható, melynek membránját körülrajzolják a fekete színű ezüstszemcsék (nyilak). Ezek a szemcsék egy immunfestési eljárás révén szelektíven a CB1 kannabinooid receptorhoz kötődnek, tehát azok pontos elhelyezkedését mutatják*





*A kannabinoidok csökkentik az agyhullámok amplitúdóját. A nyíl jelzi a kannabinoid hozzáadásának időpontját az agyszelet-preparátumhoz, ami után ellaposodnak a hullámok. A hullámtevékenység viszont meghatározza a tanuláshoz szükséges szinkronizáció mértékét, ezért csökkenti a kannabisz a tanulási képességet*



tások túlnyomó részéért a delta<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol (THC) nevű vegyület felelős, mely az agyban egy specifikus kannabinoidreceptorhoz (a CB1-hez) kötődve fejt ki hatását.

A kannabisz hatásmechanizmusának megértéséhez tehát elsősorban a **receptor** (CB1) pontos lokalizációját kellett megismernünk, vagyis azt, hogy mely agyterületeken, milyen sejtípusokon, azok mely nyúlványain helyezkedik el, és milyen jellegű (serkentő vagy gátló) ingerületátvitelt szabályoz. Munkacsoportom határozta meg először ezeket az adatokat, és vont le belőlük fontos funkcionális következtetéseket. Fény- és elektronmikroszkópos vizsgálataink kiderítették, hogy a CB1 receptorok mind a rágcsálókban, mind az emberben az agykéreg gátlórendszerének specifikus elemeiben – a **kolecisztokinin**-tartalmú gátló idegsejtek axonális nyúlványain – fordulnak elő nagy mennyiségben.

## A tanulási képességek csökkenése

Az élettani és farmakológiai kísérletek bizonyították, hogy a CB1 receptor aktiválása csökkenti a gátló ingerületátvivő anyag (a gamma-amino-vajsav, **GABA**) felszabadulását e sejtekből, melynek következtében ez a sejtípus nem tudja megfelelő módon elvégezni feladatát. Ez a feladat pedig nem más, mint amelyről az előadás első felében volt szó: a serkentősejtek működésének szinkronizálása, az agyhullámok generálása, ami nélkül nincs memóriabevésés. Kísérleteinkben igazoltuk, hogy a kannabinoidok valóban csökkentik az agyhullámok amplitúdóját, a szinkronitás fokát. Így sikerült magyarázatot találni arra a kérdésre, hogy mi módon rontja le a kannabisz-fogyasztás – az alkalmi droghasználat időlegesen, a rendszeres pedig tartósan – a tanulási képességeket.

### Receptor:

érzékelő fehérje, mely specifikusan köt egy bizonyos mediátor anyagot, így ennek hatását képes közvetíteni a sejt belseje vagy más receptorok felé.

### Kolecisztokinin:

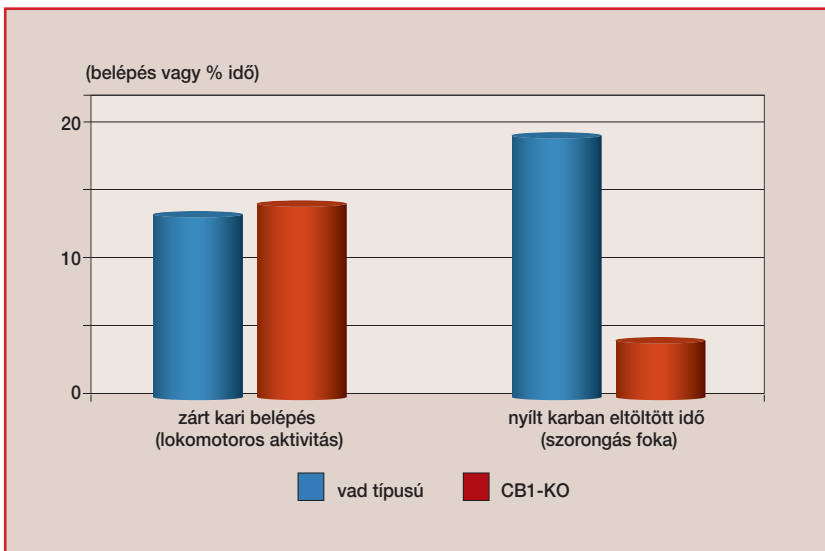
az idegsejtek és az emésztőrendszer egyes sejtjei által termelt polipeptidek (rövid aminosavláncok); ingerületátvivő anyagként, mediátorként működnek.

### GABA:

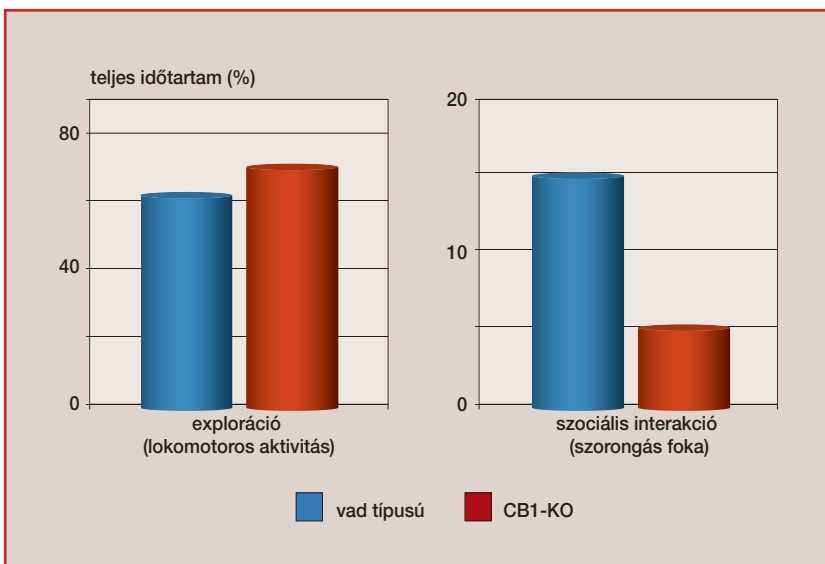
gamma-amino-vajsav (gamma-amino butyric acid), az idegrendszer legfontosabb gátló ingerületátvivő anyaga.

## Szorongásoldás

További hasonlóan fontos feladata ennek a gátló sejttypusnak, hogy az érzelmi és a motivációs impulzusokat szállító pályák hatásait közvetíti. Ezek a pályák ugyanis szelektíven idegzik be ezt a sejttypust, melynek segítségével beállítják a figyelem vagy koncentrátság normális szintjét. A kannabisz fogyasztásakor fellépő euforizáló hatás egyik komponense az, hogy a tónusosan jelen lévő, a normális működés szempontjából kívánatos mértékű fókuszáltságot (melyet nevezhetünk akár egy egészséges „szorongásszintnek” is) feloldja. Ennek utóhatásaként azonban a kitértett inga ellenkező irányba lendül ki, azaz felfokozott, az egész agykéregre kiterjedő abnormális koncentrátságérzés, szorongás lép fel. Ezt azután a páciens újabb füves cigaretta elszívásával próbálja feloldani, ami jelzi, hogy máris kialakult a függőség. Ez utóbbira ma már számos állatkísérletes bizonyíték is van. Többek között patkányoknál és majmoknál is kialakul az önadagolás; a kann-



*A szorongás mértékének legismertebb tesztje a megemelt keresztpalló teszt, melynél a nyílt karban eltöltött idő hossza fordítottan arányos a szorongás mértékével. Jól látható, hogy a CB1 receptor-génkiütött állatok (CB1-KO) ötszörös szorongásértéket mutatnak a normális vad típusú egerekhez képest*



*A szociális interakció teszt is azt igazolja, hogy a CB1-KO egerek sokkal jobban szoronganak, mint vad típusú fajtársaik*





binoidokkal krónikusan kezelt egyedekben – DNS-chip technológiával – közel száz gén működésének (átíródásának) tartós megváltozását, kóros működését lehetett kimutatni. E gének többsége összefüggésbe hozható a tanuláshoz szükséges idegsejtnyúlvány-sarjadzással, a kapcsolatok (szinapszisok) alakításával, a drogtoleranciával és az idegrendszer alkalmazkodóképességével, tehát a fűvező mindezen működésekbe már a génátíródás szintjén tartósan beavatkozik.

A kannabinoidreceptorok és a szorongás kapcsolatára sikerült állatkísérletes bizonyítékot is szolgáltatnunk intézetünkben – dr. Haller József viselkedésbiológiai csoportjával együttműködve. Bizonyítottuk, hogy a kannabiszreceptor génjével nem rendelkező egerekben (CB1 génkiütött állatok) mért szorongásérték ötszöröse a vad típusban mért értéknek. A CB1 receptor-aktiválás tehát szorongásgátló hatású. Ezek a szerek azonban kannabiszhoz hasonlóan hatnak, gyógyászati bevezetésükre nincs esély. Sikerült azonban továbblépniük, méghozzá az agy által termelt kannabisz-szerű anyagok hatásának kihasználása irányában.

## Az agy által termelt kannabisz-szerű anyagok élettani szerepe és gyógyászati felhasználása



Kannabisz (grafika)

Az agy nem azért állít elő kannabinoidreceptorokat, hogy az ember marihuánával kábíthassa magát, hanem azért, mert ezeknek a receptoroknak vannak az agy által termelt (endogén) specifikus hatóanyagaik (ligandumok) is, melyeket endokannabinoidoknak nevezünk. Közülük eddig kettőről – az anandamidról (arachidonol etanolamin) és a 2-arachidonol-glicerolról (2-AG) – rendelkezünk pontosabb információkkal. Ma már mindkét anyag bioszintézisének és lebomlásának útvonalait ismerjük, továbbá a folyamatokban részt vevő enzimek jó részét is. Az anandamid és a 2-AG pontos feladatának tisztázása az agykutatás egyik legforróbb területe, éppen napjainkban tárja fel a tudomány ezt az új kommunikációs csatornát az idegsejtek között.

Már több mint tíz éve ismert, hogy az éppen rendkívül intenzív aktivitást mutató idegsejtek képesek a rájuk érkező gátlás csökkentésére. Ennek óriási jelentősége lehet a kódoló sejtek kiválasztódásában, a szignál/zaj arány emelésében. A működés mechanizmusáról eddig annyit tudtunk, hogy a nagyon aktív sejtek egy anyagot szabadítanak fel, mely megakadályozza, hogy a gátló ingerületátvivő anyag kiszabaduljon a rajtuk végződő gátló idegsejtnyúlványokból. Roger Nicoll és San Francisco-i munkacsoportja a *Nature*-ben közölt egy nagy visszhangot kiváltó cikket, amely szerint ez az anyag endokannabinoid, ugyanis a kannabinoidreceptorok blokkolásával vagy genetikai kiütésével a jelenség kivédhető.

Visszatérve a szorongás terápiájához, megállapítottuk, hogy a CB1 receptor aktivációja szorongásgátló hatású, de „füves” cigarettát mégsem írhat fel az orvos. Meg lehet azonban nyújtani az endogén módon felszabaduló kannabinoidok hatását, ha a lebontásukat végző enzimet gátoljuk. Ehhez első lépésben bizonyítottuk, hogy a két endokannabinoid közül fiziológias körülmények között a 2-AG, nem pedig az anandamid vesz részt a CB1 receptor aktivációjában, ugyanis lebontó enzimének, a monoglicerid-lipáznak a gátlása megnyújtotta a hatás időtartamát. Míg a kívülről bevitt kannabinoidok a véráramon keresztül minden egyes kannabinoidreceptorhoz eljutnak – s így erős mellékhatásokat váltanak ki –, addig az endokannabinoidok lebontásának gátlásával a hatás várhatóan sokkal specifikusabb lesz. Ugyanis az endokannabinoid csak ott fog felszabadulni és hatást kifejteni, ahol normál körülmények között is felszabadult volna – tehát térben és időben behatároltan, legfeljebb egy kicsit megnyújtjuk a hatását. Ezek az eredmények új utakat nyitottak a szorongás farmakoterápiájában.



## A kannabinoidok szerepe a függőségben

Az addikció – vagy ahogyan manapság nevezik: a függőség, a dependencia – mint neuropszichiátriai betegség idegsejt-hálózati mechanizmusairól is egyre többet tudunk. Néhány speciális, összekapcsolt agyterület hálózatát jutalmazási vagy kielégültségérzési központként ismerjük. Ennek ingerlése az emberben intenzív örömet okoz, de ugyanezt a hatást érhetjük el, ha ebben a központban **dopamin** szabadul fel. Bizonyított, hogy a kannabinoidok dopamint szabadítanak fel a kielégültségérzet központjában, mely a szorongás oldása mellett az euforizáló hatás másik alapvető komponense. Súlyos probléma azonban, hogy rendszeres fogyasztás esetén ennek az idegsejthálózatnak az ingerelhetőségi küszöbe megemelkedik, ugyanis az idegsejtek úgy védekeznek a túlzott dopaminkirámlás hatása ellen, hogy membránjukon lecsökkentik a dopaminreceptorok mennyiségét. Ennek következtében rendkívül nehéz lesz normális mennyiségű dopaminnal, azaz természetes úton – például célok elérésével, kitartó munkával szerzett sikerekkel – aktiválni ezt a központot. Egy füves cigarettával sokkal egyszerűbb, még emelkedett küszöb esetén is, öröm- vagy kielégültségérzetet elérni. Minden bizonnyal ez a magyarázata annak, hogy a marihuánafogyasztók között gyakori a céltalanság és az alulmotiváltság, illetve a hedonizmus, a kielégültségérzés folyamatos, esetenként gátlástalan keresése.

Az elmúlt egy-két év kutatásai derítették ki, hogy az alkohol és a kemény drogok (heroin, morfin) iránti függőség idegi mechanizmusaiiban is az agy belső kannabinoidrendszere – mint az öröm- és kielégültségérzet ideghálózatának egyik fő **mediátora** – játszik alapvető szerepet. Egy érdekes kísérletben azt vizsgálták, hogy részt vesz-e a kannabiszreceptor az egerek alkoholfüggőségé-

### Dopamin:

az idegsejtek egyik ingerületátvivő anyaga. A dopamintartalmú sejtek pusztulása okozza a Parkinson-kórt.

### Mediátor:

ingerületátvivő anyag.



nek kialakulásában. Ha egereket mindennap alkoholos vízzel itatunk, akkor néhány hét múlva – ha választhatnak a víz és az alkohol között – minden esetben az utóbbit választják. Ha ugyanezt a kísérletet olyan transzgenikus egereken végezzük el, amelyekben a kannabiszreceptor génjét kiütötték (vagyis az endokannabinoidoknak nincs hol hatniuk), az alkoholfüggőség vagy preferencia nem, vagy csak nehezen alakítható ki. Ugyancsak állatkísérletek igazolják, hogy a heroin és a kokain is tartósan megnöveli az agyban az endokannabinoidok szintjét, ez megmagyarázza a drog utáni vágyat, a motivációt és a visszaesést. A kísérletek során a kannabinoidok jelentősen elősegítették a visszaesést, fokozták a függőséget, a kokain és a heroin utáni vágyat, míg a kannabinoidreceptorok gyógyszeres blokkolásával sikerült ezeket a folyamatokat visszafordítani. Ez azt jelenti, hogy a függőségnek mint neuropszichiátriai betegségnek az egyik potenciális gyógyszere a kannabinoidreceptor-antagonisták (receptorblokkolók) családjából kerülhet ki.

Az agy belső kannabinoidrendszerére mint közös addikciós útvonalra utalnak a drog- és alkoholfüggőség genetikai rizikófaktorainak vizsgálati eredményei is. A függőség 40–60 százalékban genetikai hajlamosító tényezőkre vezethető vissza, a fennmaradó rizikókomponens a környezeti hatások rovására írható. 2002-es eredmény, hogy a függőség kialakulásával legközvetlenebb korrelációt mutató egyik genetikai polimorfizmus az endokannabinoidok lebontásáért felelős enzim génjében található. A függőségre erősen hajlamosító enzimvariáns önmaga is hamar lebomlik, így nem képes kellő hatékonysággal eltávolítani a rendszerből a feleslegessé vált endokannabinoidokat. Ennek következtében a fokozott kannabinoidtónus a kielégültségközpontban előidézheti a dopamin-ingerületátvitel csökkenését, és ennek folytán állandó drogereső aktivitást, motivációt okozhat. A rendszeresen fűvezők hasonló módon avatkoznak be saját endokannabinoid-rendszerükbe, és így – akárcsak a rossz endokannabinoid-bontó enzimet hordozó emberek – jelentősen növelik a kemény drogok iránti függőség kialakulásának a kockázatát.



*A kemény drog fogyasztásának eszközei: fecskendő, kanál és az „anyagot” tartalmazó csomagocska*

## A terhesség alatti kannabiszfogyasztás

Végül, de nem utolsósorban, ki kell térnem a terhesség alatti kannabiszfogyasztás jelen tudásunk szerint felmérhetetlenül káros következményeire is. A legfrissebb állatkísérleti eredmények bizonyítják, hogy az embrionális agyfejlődésben az endokannabinoidok rendkívül fontos szerepet játszanak. Szabályozzák azoknak a szinkron idegsejtkisüléseknek a mértékét és gyakoriságát, amelyek nélkülözhetetlenek a megfelelően gazdag elágazású, nagy információfeldolgozó és memóriakapacitással rendelkező idegsejthálózatok kifejlődéséhez. A kannabiszreceptorok túlzott aktiválódása csökkent kapacitású, gyéribben huzalozott neuronhálózat kialakulásához vezethet, míg alulműködése (antagonistákkal való gátlása vagy a receptor eltűnése a membránból) epilepsziát okoz. Ez utóbbi lehetőség napjainkban vált valós veszéllyé, ugyanis az Egyesült Államokban piacra került egy kannabiszreceptor-antagonista szer, ami elősegíti a fogyást és a dohányzásról való leszokást. Ennek alkalmazása terhes anyáknál epilepsziás rohamokat válthat ki az embrióban. Egy olaszországi laboratóriumban igazolták, hogy kannabisszal kezelt vemhes patkány újszül-



lötteinek agyában az idegsejtek közötti kapcsolatok megerősödése (mely a memória és tanulás alapja) kevésbé tartós, mint a normális újszülöttekben. Minden okunk megvan tehát azt feltételezni, hogy a kannabiszt fogyasztó anyák magzataiban gátolt az agykéreg sejtálózatának fejlődése, így a megszülető csecsemő agyának információfeldolgozó képessége és memóriakapacitása jelentősen gyengébb lesz, mint amilyen lehetett volna.

## Mit ígérnek az idegsejtek kommunikációjával kapcsolatos felfedezések?

Napjainkban szinte szemünk láttára tárul fel az idegsejtek egy új típusú, lipidek által közvetített kommunikációs mechanizmusa. Az idegsejtek különleges működésének, elektromos szignálgeneráló és -továbbító képességének alapja a különleges fehérjemolekulákkal (receptorokkal, ioncsatornákkal, transzporterekkel) teletűzdelt lipidmembrán. Így nem meglepő, hogy az ezekben a membránokban kiválóan oldódó lipidek speciális funkciókat töltenek be az idegsejtek működésének szabályozásában, specifikus interakcióba lépve a membrán fehérjéivel. A sejtközi (intercelluláris) kommunikációban betöltött szerepük mégis meglepő, hiszen a hidrofób anyagok mozgása a sejtek közötti vizes közegben rendkívül nehézkes. Ezt oldja fel a kiválóan keveredő nitrogén-monoxid bekapcsolása a kaszkádba. A nitrogén-monoxid indukálta endokannabinoid-szintézis és a CB1 receptor interakciójának szerepe a transzmitterürülés szabályozásában ma még talán csak a jéghegy csúcsát jelenti. A gáz-lipid szignalizációs útvonal, azon belül is az endokannabinoid-rendszer teljes feltárása elvezethet számos, ma még misztikusnak tűnő pszichiátriai kórkép – mint például a skizofrénia, a pánikbetegség vagy a szorongás – mechanizmusának megfejtéséhez, egy célzott és sikeres farmakoterápia (gyógyszeres kezelés) ígéretével. A drogfüggőség idegsejt-hálózati alapjainak megfejtése és a rizikófaktorok további azonosítása pedig remélhetőleg eloszlatja a kannabinoidok ártalmatlanságába vetett tévhitet, és a belső kannabinoidrendszer gátlása révén új utak nyílhatnak meg a drog- és alkoholfüggés gyógyításában.





## Ajánlott irodalom

- Freund Tamás*: A „füves” út veszélyei: Tények és tévhitek a marihuána hatásáról. *Természet Világa*, 135 (2004): 50–53.
- Szendrei Kálmán – Nagy Gábor*: Nem árt, ha tudsz róla 3.: A rostkendertől a „netherweed”-ig – egy ősi növény újabb metamorfózisa. *Gyógyszerészet*, 46 (2002): 400–413.
- Bernard, Christophe – Milh, Mathieu – Morozov, Yury M. – Ben-Ari, Yehezkel – Freund, Tamás F. – Gozlan, Henri*: Altering cannabinoid signaling during development disrupts neuronal activity. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 102 (2005): 9388–9393.
- Budney, Alan J. – Hughes, John R. – Moore, Brent A. – Vandrey, Ryan*: Review of the Validity and Significance of Cannabis Withdrawal Syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 161 (2004): 1967–1977.
- De Vries, Taco J. – Shaham, Yavin – Homberg, Judith R. – Crombag, Hans – Schuurman, Karianne – Dieben, Jeanine – Vanderschuren, Louk J. – Schoffelmeer, Anton N.*: A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nature Medicine*, 7 (10) (2001): 1151–1154.
- Di Marzo, Vincenzo – Bifulco, Maurizio – De Petrocellis, Luciano*: The Endocannabinoid System and Its Therapeutic Application. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(9) (2004): 771–784.
- Di Marzo, Vincenzo* (ed.): *Cannabinoids*. New York: Kluwer Academic – Plenum Publishers, 2004.
- Freund, Tamás F. – Katona, István – Piomelli, Daniele*: The role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Reviews*, 83 (2003): 1017–1066.
- Gardner, Eliot L.*: Addictive potential of cannabinoids: the underlying neurobiology. *Chemistry and Physics of Lipids*, 121 (2002): 267–291.
- Grigorenko, Elena – Kitter, Joseph – Clayton, Chris – Don, Wallace – Zhuang, ShouYuan – Bridges, Daniel – Bunday, Sarah – Boon, Andrew – Pagget, Clair – Hayashizaki, Seiji – Lowe, Gavin – Hampson, Robert – Deadwyler, Sam*: Assessment of cannabinoid induced gene changes: tolerance and neuroprotection. *Chemistry and Physics of Lipids*, 21 (2002): 257–266.
- Haller, József – Bakos, Nikolett – Szirmay, Mónika – Ledent, C. – Freund, Tamás F.*: The effects of genetical and pharmacological blockade of the CB1 cannabinoid receptor on anxiety. *European Journal of Neuroscience*, 16 (2002): 1395–1398.
- Hungund, Basalingappa L. – Szakall, Istvan – Adam, Agota – Basavarajappa, B. S. – Vadasz, Csaba*: Cannabinoid CB1 receptor knockout mice exhibit markedly reduced voluntary alcohol consumption and lack alcohol-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Journal of Neurochemistry*, 84(4) (2003): 698–704.
- The Journal of Clinical Pharmacology*, Supplement to Vol. 42 (2002): 7S–106S.
- Kalant, Harold*: Adverse Effects of Cannabis on Health: An Update of the Literature Since 1996. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28 (2004): 849–863.
- Mas-Nieto, Magdalena – Pommier, Blandine – Tzavara, Eleni T. – Caneparo, Anne – Da Nascimento, Sophie – Le Fur, Gérard – Roques, Bernard P. – Noble, Florence*: Reduction of opioid dependence by the CB(1) antagonist SR141716A in mice: evaluation of the interest in pharmacotherapy of opioid addiction. *British Journal of Pharmacology*, 132(8) (2001): 1809–1816.
- Mereu, Giampaolo – Fa, Mauro – Ferraro, Luca – Cagiano, Raffaele – Antonelli, Tiziana – Tattoli, Maria – Ghiglieri, Veronica – Tanganelli, Sergio – Gessa, Gian Luigi – Cuomo, Vincenzo*: Prenatal exposure to a cannabinoid agonist produces memory deficits linked to dysfunction in hippocampal long-term potentiation and glutamate release. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 100 (2003): 4915–4920.
- Sipe, Jack C. – Chiang, Kyle – Gerber, Alexandra L. – Beutler, Ernest – Cravatt, Benjamin F.*: A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 99 (2002): 8394–8399.
- Tanda, Gianluigi – Munzar, Patrik – Goldberg, Steven R.*: Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nature Neuroscience*, 3 (2000): 1073–1074.