

Rola kannabinoidów w działaniu alkoholu

A role of cannabinoids in the action of alcohol

Wanda Dyr

Instytut Psychiatrii i Neurologii, Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego, Warszawa

Abstract – In the *cannabis sativa* has been found about 60 cannabinoids and the primary psychoactive constituents of cannabis is Δ^9 THC (Δ^9 -tetrahydrocannabinol). The pharmacological effects of cannabinoids are mediated by two type of cannabinoid receptors CB₁ and CB₂. The CB₁ receptors occur in the brain, where it is responsible for the psychotropic action of the Δ^9 THC. Anandamide and 2-arachidonylglycerol are endocannabinoids ligands of CB₁ receptors.

Alcohol related behaviors have been shown to be mediated through the CB₁ receptors. Blockade of the CB₁ receptors is shown to reduce alcohol drinking behavior and to inhibit alcohol-induced DA release in the nucleus accumbens indicating an important role for the nucleus accumbal endocannabinoid system in alcohol addiction.

Voluntary ethanol intake has also been shown to be enhanced by cannabinoid receptor agonist, WIN 55,212-2, in ethanol preferring rats. The level of CB₁ receptors was significantly lower in the ventral striatum of alcohol-dependent people. These results are related to the down-regulation of CB₁ receptors in the brain of rats after chronic action of alcohol. Repeated alcohol consumption could desensitize the CB₁ receptor function in the ventral striatum of alcoholic dependent patients as a consequence of a compensatory response to increased level of anandamide. Since FAAH (fatty acid amide hydrolase) is a major degrading enzyme of the anandamide, decrease in its activity could increase the level in anandamide. Anandamide levels were significantly lower in nucleus accumbens and frontal cortex in type 1 alcoholics.

Key words: cannabinoids, ethanol, CB₁ receptors

Streszczenie – W *Cannabis sativa* (konopie siewne) odkryto ponad 60 związków z grupy kannabinoidów, z których Δ^9 tetrahydrokannabinol (Δ^9 THC) występuje w największych ilościach. Kannabinoidy działają na receptory błonowe CB₁ i CB₂ związane z cyklazą adenylową poprzez białka G. Receptory CB₁ występują w największej ilości w mózgu (w hipokampie, korze mózgowej, mózdzku, prążkowi) i są głównie odpowiedzialne za psychotropowe działanie Δ^9 THC. Endogenne ligandy receptorów kannabinoidowych: anandamid (arachidonyletanolamid) i 2-AG (2-arachidonoglicerol) są pochodnymi kwasu arachidonowego.

Alkohol i kannabinoidy działają w podobny sposób na układ nagrody, zwiększając uwalnianie dopaminy (DA) w układzie mezo limbicznym. Wzrost stężenia DA w jądrze połączeniowym (*nucleus accumbens*) wywołany przez alkohol jest hamowany przez SR 141716 (rimonabant), antagonistę receptora CB₁. SR 141716 redukuje spontaniczne picie alkoholu u zwierząt laboratoryjnych. Syntetyczny agonista kannabinoidowy, WIN 55-212,2 wyraźnie zwiększa picie alkoholu przez szczury linii preferujących alkohol.

W badaniach pośmiertnych wykazano obniżony poziom receptorów CB₁ w prążkowi brzuszonym (*ventral striatum*) osób uzależnionych od alkoholu. Wyniki tych badań potwierdzają obserwacje na zwierzętach, że przewlekłe działanie alkoholu powoduje *down-regulację* receptorów CB₁ w prążkowi brzuszonym. *Down-regulacja* receptorów CB₁ w prążkowi brzuszonym pacjentów uzależnionych od alkoholu może

być reakcją kompensacyjną na zwiększony poziom anandamidu (endokannabinoid). Wzrost poziomu anandamidu jest wynikiem redukcji aktywności hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych (FAAH – *fatty acid amide hydrolase*) enzymu odpowiedzialnego za degradację anandamidu.

W badaniach *post-mortem* wykazano znaczące różnice w poziomie anandamidu w mózgu osób uznanych za 1 i 2 typ alkoholizmu wg Cloningera. W porównaniu do wartości kontrolnych, anandamid był obniżony w jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*) i korze czołowej (*frontal cortex*) u osób z 1 typem alkoholizmu, ale był podwyższony u osób z 2 typem alkoholizmu.

Słowa kluczowe: kannabinoidy, etanol, receptory CB₁

WSTĘP

W badaniach nad mechanizmem działania alkoholu coraz większą uwagę poświęca się lekom działającym na układ kannabinoidowy. Endogenne kannabinoidy obejmuje receptory kannabinoidowe (CB₁ i CB₂), ich endogenne ligandy (anandamid, arachidynoglicerol) i enzymy biorące udział w ich biosyntezie (diacyloglicerol lipazy) i biodegradacji (FAAH).

Pierwsza grupa agonistów egzogennych zawiera pochodne dibenzopyranu, które są klasycznymi, naturalnymi kannabinoidami (Δ^9 -THC) i ich syntetyczne analogi (HU 210). Druga grupa należy do nieklasycznych kannabinoidów, takich jak dwucykliczne i trójcykliczne analogi Δ^9 -THC, pozbawione pierścienia pyranowego. Najważniejszym egzogennym agonistą tej grupy jest CP 55940, wiążący się z receptorem CB₁ i CB₂. Trzecią grupę egzogennych agonistów stanowią aminoalkilindole, którą reprezentuje WIN 55212-2, z dużym powinowactwem do receptorów kannabinoidowych, ale ze szczególną preferencją do receptora CB₂.

Nazwa kannabinoidy pochodzi od nazwy konopi siewnych (*Cannabis sativa*), których medyczne właściwości zostały dostrzeżone już około 5000 lat temu w Indiach i Chinach. Obecnie na całym świecie duża ich część jest wykorzystywana nielegalnie do wytwarzania środków halucynogennych.

W konopiach zidentyfikowano ponad 60 związków z grupy kannabinoidów, Δ^9 tetrahydrokannabinol (THC) występuje w nich w największych ilościach (1). Z konopi pozyskuje się marihuanę i haszysz, w których Δ^9 THC jest odpowiedzialny za ich psychoaktywne działanie (2).

Kannabinoidy działają na receptory błonowe CB₁ i CB₂, związane z cyklazą adenylową poprzez białka G (3). Receptory CB₁ występują w największej ilości w hipokampie, korze mózgowej, mózdzku, prądkowiu (3) i są głównie odpowiedzialne za psychotropowe działanie Δ^9 THC. W wyniku działania Δ^9 THC może wystąpić ataksja, katelepsja, analgezja, hipotermia i efekty te mogą być hamowane przez SR 141716A – antagonistę receptorów CB₁ (4–6).

Działanie THC nasunęło przypuszczenie, że istnieją endogenne ligandy receptorów kannabinoidowych, np. anandamid i 2-AG (7–8). W przeciwieństwie do klasycznych neurotransmiterów i neuropeptydów, nie są one magazynowane w pęcherzykach synaptycznych, ale wydzielane na tzw. żądanie poprzez stymulację receptorową (9–11). Depolaryzacja postsynaptycznego neuronu prowadzi do wydzielania endo-

kannabinoidów, które dyfundując przez synapsę aktywują receptory CB1 na zakończeniach presynaptycznych. Anandamid może naśladować funkcję Δ^9 THC, ale jest bardzo podatny na hydrolizę enzymatyczną.

ALKOHOL I KANNABINOIDY

Mechanizm działania alkoholu jest złożonym neurobiologicznym procesem. Jednorazowa dawka alkoholu wyraźnie osłabia procesy poznawcze i behawioralne – powoduje zaburzenia równowagi, spadek temperatury ciała, sedację. Przy przewlekłym zażywaniu alkoholu występuje deficyt pamięciowy utrzymujący się bardzo długo w okresie abstynencji.

Rozwój uzależnienia od alkoholu jest procesem narastającej neuroadaptacji do działania alkoholu. Efektem tej adaptacji jest zmniejszenie funkcji receptora GABA_A i nasilenie funkcji receptora NMDA (12). Badania wykazują udział endokannabinoidów w mechanizmie zależności alkoholowej. Działanie kannabinoidów przypomina behawioralne efekty działania alkoholu w postaci zaburzeń pamięci, zmniejszenia aktywności motorycznej, katepsji, hipotermii (13, 14, 15).

Alkohol i kannabinoidy działają w podobny sposób na układ nagrody, zwiększając uwalnianie dopaminy (DA) w układzie mezolimbicznym (16). Wzrost stężenia DA w jądrze półleżącym wywołany przez alkohol jest hamowany przez SR 141716 (rimonabant), antagonistę receptora CB1 (17), który redukuje spontaniczne picie alkoholu u myszy linii C57BL/6 preferujących alkohol (18) oraz u szczurów linii: *Sardinian alcohol-preferring* (sP) (19), *Long Evans* (20) i WHP (*Warsaw High Preferring*) (21).

Jednorazowe podanie WIN 55-212,2 agonisty receptorów kannabinoidowych, powoduje wyraźne zwiększenie picie alkoholu przez szczury linii preferujących alkohol. Z badań własnych wynika (22), że w zależności od dawki, WIN 55-212,2 w sposób statystycznie znamienne zwiększał picie alkoholu u szczurów WHP. Z trzech badanych dawek WIN 55-212,2 (0,5; 1,0; 2,0 mg/kg) tylko dawka 2,0 mg/kg nasilała picie alkoholu, w porównaniu do wartości kontrolnych. Inny agonista, CP 55-940, wykazywał znacznie większą siłę działania (22). Obaj agoniści wyraźnie nasilają picie alkoholu u szczurów linii WHP (22).

W zwierzęcych modelach samopodawania wykazano, że myszy pobierają zbliżone ilości agonistów kannabinoidowych do ilości klasycznych środków uzależniających, np. kokainy, amfetaminy, morfiny, nikotyny (23). Stwierdzono, że właściwości wzmacniające kannabinoidów są efektem stymulacji receptora CB1 (24). Myszy pozbawione receptora CB1, nie rozwijają zależności morfinowej i nie pobierają morfiny w procedurze samopodawania (25).

Antagonista receptorów CB1 – SR 141716 zmniejszał picie alkoholu u szczurów WHP (*Warsaw High Preferring*), linii szczurów wyselekcjonowanej w kierunku spontanicznego picia alkoholu. Dawki SR 141716 (5,0 i 10,0 mg/kg) wywoływały zbliżony maksymalny efekt (21). Podobną redukcję picia pod wpływem SR 141716 uzyskał Colombo i wsp. (26), badając linię szczurów preferujących alkohol sP (*sardinian Preferring*).

ENDOKANNABINOIDY W TYPACH ALKOHOLIZMU

Aktywność receptorów kannabinoidowych związana jest z kanałami wapniowymi. Blokada kanałów wapniowych zmniejsza uwalnianie glutaminianu z neuronów hipokampa. *Down-regulacja* receptorów CB1 mogłaby zmniejszać uwalnianie glutaminianu, prowadząc tym samym do przewagi układu GABA.

W badaniach Vinod i wsp. (27) wykazano pośmiertnie obniżony poziom receptorów CB1 w brzusznej prążkowiu mózgu osób uzależnionych od alkoholu. To obniżenie może być reakcją kompensacyjną na zwiększony poziom anandamidu, ponieważ przewlekłe działanie alkoholu *in vitro* na komórki SK-N-SH i neurony mózdzku powodowało wzrost akumulacji endokannabinoidów – anandamidu i 2-AG (9, 11). Wyniki doświadczeń na zwierzętach ujawniły, że przewlekłe działanie alkoholu powoduje *down-regulację* receptorów CB1 w mózgu szczurów (28). Przytoczone wyniki badań pozyskano przy zastosowaniu techniki Western blot.

U szczurów długotrwałe działanie alkoholu podnosi poziom anandamidu w części limbicznej przodomózgowia, zasadniczej części mózgu dla wzmacniającego działania alkoholu (29). Wzrost poziomu anandamidu jest wynikiem redukcji aktywności hydrolazy amidowej kwasu tłuszczowego (*fatty acid amide hydrolase* – FAAH) – enzymu odpowiedzialnego za degradację anandamidu (8). U osób uzależnionych od alkoholu poziom FAAH był zmniejszony w brzusznej prążkowiu w porównaniu do wartości kontrolnych (30). Z badań Basavarajappa i wsp. (2006), przeprowadzonych na myszach mutantach pozbawionych enzymu FAAH wynika, że zwierzęta te piły więcej etanolu w porównaniu do szczepu dzikiego (31). Myszy te były mniej wrażliwe na hipotermiczny efekt etanolu i ta zmniejszona wrażliwość może być odpowiedzialna za wzrost picia etanolu. Przy dużym spożyciu alkoholu występuje mała wrażliwość na jego intoksykacyjne działanie i na odwrót. Na przykład, myszy pozbawione receptora kannabinoidowego CB1, które piły mniej alkoholu, były bardziej wrażliwe na hipotermiczny efekt alkoholu niż myszy dzikie (32). U osób uzależnionych spadek poziomu FAAH może być efektem zmniejszonej wrażliwości na intoksykacyjne działanie alkoholu.

Lehtonen i wsp. (33) w swoich badaniach *post-mortem* wykazali znaczące różnice w poziomie anandamidu w mózgu osób zakwalifikowanych do 1 i 2 typu alkoholizmu wg Cloningera. W porównaniu do grupy kontrolnej, anandamid był obniżony w jądrze półleżącym i w korze czołowej osób z pierwszym typem alkoholizmu i podwyższony u osób z typem drugim. U osób uzależnionych od alkoholu, które zginęły na skutek samobójstwa stwierdzono podwyższony poziom anandamidu w korze przedczołowej mózgu. Podobnie wzrost poziomu anandamidu wykazano w części limbicznej przodomózgowia po przewlekłym działaniu alkoholu u szczurów.

Endokannabinoidy w korze przedczołowej mogą hamować sygnał GABAergiczny, stąd też zwiększone ich stężenie może przyczyniać się do nasilonej impulsywności, charakterystycznej dla typu 2. alkoholizmu. Impulsywność jest uważana za część wrodzonej skłonności do zachowań samobójczych i agresywnych i zwiększa prawdopodobieństwo działania irracjonalnego.

W badaniach klinicznych, przy podwójnie ślepej próbie z zastosowaniem rimonabantu (SR 141716 – antagonisty receptora CB1), Soyka i wsp. (34) stwierdzili, że lek umiarkowanie zapobiega nawrotom picia alkoholu. Badanie nie uwzględniło podziału na typy alkoholizmu. Wykazano bowiem, że tylko osoby z 2 typem alkoholizmu mogą być skutecznie leczone antagonistą receptora CB1, ponieważ mają podwyższony poziom endokannabinoidów (EC), co może wskazywać na nadaktywność układu EC. Korzystne działanie antagonisty receptora CB1 wynika z obniżania aktywności układu endokannabinoidowego, a tym samym przywrócenia prawidłowej funkcji receptora CB1. Obniżenie poziomu EC może redukować impulsywność, a więc także ryzyko zachowań agresywnych i samobójczych (35)

PODSUMOWANIE

Przyjemne i relaksujące doznania doświadczane w początkowym okresie picia alkoholu prowadzą, w dalszych etapach jego spożywania, do rozwoju uzależnienia z objawami zespołu abstynencyjnego, w którym występują silne negatywne emocje w postaci dużego niepokoju i depresji z konsekwencją przymusu picia alkoholu.

Alkohol i kannabinoidy działają w podobny sposób na układ nagrody, zwiększając uwalnianie dopaminy (DA) w układzie mezo limbicznym. Dane literaturowe wskazują, że picie alkoholu zwiększa poziom endokannabinoidów w mózgu i efekt ten może wpływać na aspekty motywacyjne dla dalszego spożywania substancji uzależniających. Kannabinoidy działają na receptory błonowe CB1 i CB2 związane z cyklazą adenylową poprzez białka G. Przewlekłe picie alkoholu zmniejsza ekspresję mRNA receptorów CB1, które występują w największej ilości w hipokampie, korze mózgowej, mózdzku, prądkowiu.

Wzrost stężenia DA w jądrze półleżącym wywołany przez alkohol jest hamowany przez SR 141716 (rimonabant), antagonistę receptora CB1. Agonista receptorów CB1, WIN 55-212,2 wyraźnie zwiększa picie alkoholu przez szczury linii preferujących alkohol. Z trzech badanych dawek (0,5; 1,0; 2,0 mg/kg) tylko dawka 2,0 mg/kg zwiększała picie alkoholu w porównaniu do wartości kontrolnych, natomiast inny agonista CP 55-940 wykazywał znacznie większą siłę działania. Obaj agoniści wyraźnie nasilają picie alkoholu u szczurów linii WHP. Wykazano, że właściwości wzmacniające kannabinoidów są efektem stymulacji receptora CB1. Myszy pozbawione receptorów CB1 nie rozwijają zależności morfinowej i nie pobierają morfiny w procedurze samopodawania.

Antagonista receptorów CB1, SR 141716 zmniejszał picie alkoholu u szczurów WHP (*Warsaw High Preferring*). Dawki 5,0 i 10,0 mg/kg wywoływały zbliżony maksymalny efekt. Podobną redukcję picia pod wpływem SR 141716 uzyskał Colombo i wsp., badając linię szczurów preferujących alkohol sP (*sardinian Preferring*).

W badaniach pośmiertnych wykazano obniżony poziom receptorów CB1 w brzuszonym prądkowiu mózgu osób uzależnionych od alkoholu. Ta *down-regulacja* receptorów CB1 może być reakcją kompensacyjną na zwiększony poziom anandamidu.

Zwiększony poziom endokannabinoidów może odgrywać rolę we wzmacniającym działaniu alkoholu. Poziom anandamidu jest zwiększony w 2 typie alkoholizmu o impulsywnych skłonnościach zachowania. W przeciwieństwie do typu 2, w typie 1 poziom anandamidu jest obniżony. Zgodnie z tymi stwierdzeniami, tylko osoby z 2 typem alkoholizmu mogłyby uzyskać pozytywny efekt leczenia przy zastosowaniu antagonisty receptorów CB1. Odpowiednio, zmniejszony poziom anandamidu w typie alkoholizmu 1 wskazywałyby, że dla tej grupy pacjentów korzystny efekt leczenia można by osiągnąć stosując agonistę receptorów CB1 lub inhibitory FAAH. Diagnoza typologiczna alkoholizmu odgrywa ważną rolę w stosowaniu różnych metod terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Nocerino E, Amato M, Izzo M (2000) Cannabis and cannabinoid receptors. *Fitoterapia*, 71, 10–12.
2. Childers SR, Breivogel CS (1998) Cannabis and endogenous cannabinoid system. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 173–181.
3. Howlett AC (2005) Cannabinoid receptor signaling. W: Pertwee RG (red.) *Cannabinoids. Handbook of experimental pharmacology* (t. 168). Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 53–79.
4. Reche I, Fuentes JA, Ruiz-Gayo M (1996) Potentiation of delta 9-tetrahydrocannabinol-induced analgesia by morphine in mice: involvement of mu-and kappa-opioid receptors. *European Journal of Pharmacology*, 318, 11–16.
5. Fields HL, Meng ID (1998) Watching the pot boil. *Nature Medicine*, 4, 1008–1009.
6. Smith FL, Fujimori K, Lowe J, Welch SP (1998) Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 60, 183–191.
7. Devane WA, Hanus I, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, 1946–1949.
8. Di Marzo V, PetrocCELLIS L, Melck D (1999) Metabolism of anandamide and 2-arachidonoylglycerol: an historical overview and some recent developments. *Lipids*, 34, 319–325.
9. Basavarajappa BS, Saito M, Cooper TB, Hungund BL (2000) Stimulation of cannabinoid receptor agonist 2-arachidonoylglycerol by chronic ethanol and its modulation by specific neuromodulators in cerebellar granule neurons. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1535, 78–86.
10. Basavarajappa BS and Hungund BL (2001) Cannabinoid receptor agonist-stimulated (³⁵S)quanosine triphosphate gammaS binding in the brain of C57BL/6 and DBA/2 mice. *Journal of Neuroscience Research*, 64, 429–436.
11. Basavarajappa BS, Saito M, Cooper TB, Hungund BL (2003) Chronic ethanol inhibits the anandamide transport and increases extracellular anandamide levels in cerebellar granule neurons. *European Journal of Pharmacology*, 466, 73–83.
12. Cagetti E, Liang J, Spigelman I, Olsen RW (2003) Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABA_A receptors. *Molecular Pharmacology*, 63, 53–64.
13. Ryan C, Butters N (1980) Learning and memory impairments in young and old alcoholics: evidence for the premature aging hypothesis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 4, 288–293.

14. Compton DR, Rice KC, De Costa BR, Razdan KK, Melvin LS, Johnson MR, Martin BR (1993) Cannabinoid structure-activity relationships: correlation of receptor binding and in vivo activities. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 265, 218–226.
15. Fadda F, Rossetti ZL (1998) Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, 56, 385–431.
16. Hungund BL, Szakall I, Adam A, Basavarajappa BS, Vadasz C (2003) 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, 698–704.
17. Basavarajappa BS, Hungund BL (2005) Role of the endocannabinoid system in the development of tolerance to alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 40, 1, 15–24.
18. Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiebot M, Poncelet M, Soubrie P, Le Fur G (1997) Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology*, 132, 104–106.
19. Colombo G, Agabio R, Fa M, Guano L, Lobina C, Loche A, Reali R, Gessa G (1998) Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol and Alcoholism*, 33, 126–130.
20. Freedland CS., Sharpe AL., Samson HH., Porrino LJ (2001) Effects of SR 141716 A on ethanol and sucrose self-administration. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25, 277–282.
21. Dyr W, Ligieža J, Kostowski W (2008) The effect of cannabinoid CB₁ receptor antagonist rimonabant (SR-141716) on ethanol drinking in high-preferring rats. *Alcohol*, 42, 509–512.
22. Ćwiek M, Dyr W (2007) Znaczenie układu kanabinoidowego w mechanizmie działania alkoholu. *Alkoholizm i Narkomania*, 20, 4, 417–424.
23. Martellotta MC, Cossu G, Fattore L, Gessa GL, Fratta W (1998) Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience*, 85, 2, 327–330.
24. Pertwee RG (1997) Pharmacology of Cannabinoid CB₁ and CB₂ Receptors. *Pharmacology and Therapeutics*, 74, 129–180.
25. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitet F, Aubert J-R, Basler F, Bohme GA, Imperato A, Pedrazini T, Roques BP, Vassart G, Fratta W, Parmentier M (1999) Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science*, 283, 401.
26. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Gomez R, Melis S, Vacca G, Carai MM and Gessa L (2002) Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology*, 159, 181–187.
27. Vinod KY, Kassir SA, Hungund BL, Cooper TB, Mann JJ, Arango V (2010) Selective alterations of the CB1 receptors and the fatty acid amide hydrolase in the ventral striatum of alcoholics and suicides. *Journal Psychiatric Research*, 44, 591–597.
28. Mitrirattanakul S, Lopez-Valdes HE, Liang J, Matsuka Y, Mackie K, Faull KF (2007) Bidirectional alterations of hippocampal cannabinoid 1 receptors and their endogenous ligands in a rat model of alcohol withdrawal and dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 31, 855–867.
29. Gonzales S, Grazia Cascio M, Fernandez-Fuiz J, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA (2006) Changes in endocannabinoid contents in the brain in rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Research*, 954, 73–81
30. Vinod KY, Sanguine E, Yalamanchilli R, Manzanares J, Hungund BL (2008) Manipulation of fatty acid amide hydrolase functional activity alters sensitivity and dependence to ethanol. *Journal of Neurochemistry*, 104, 233–243.
31. Basavarajappa BS, Yalamanchilli R, Cravatt BF, Cooper TB, Hungund BL (2006) Increased ethanol consumption and decreased ethanol sensitivity in female FAAH knockout mice. *Neuropharmacology*, 50, 834–844.
32. Nassila M, Pierrefiche O, Ledent C, Daoust M (2004) Decreased alcohol self-administration and increased alcohol sensitivity and withdrawal in CB1 receptor knockout mice. *Neuropharmacology*, 46, 243–253.

33. Lehtonen M, Storvik M, Tupala E, Hyytia P, Tiihonen J, Callaway JC (2010) Endogenous cannabinoids in post-mortem brain of Cloninger type 1 and 2 alcoholics. *European Neuropsychopharmacology*, 20, 245–252.
34. Soyka M, Koller G, Schmidt P, Lesch O-M, Leweke M, Fehr C, Gann H, Mann KF (2008) Cannabinoid receptor 1 blocker rimonabant (SR 141716) for treatment of alcohol dependence, results from a placebo-controlled, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28, 317–324.
35. Vinod KY, Arango V, Xie S, Kassir SA, Mann JJ, Cooper TB, Hungund BL (2005) Elevated levels of endocannabinoids and CB1 receptor-mediated G-protein signaling in the prefrontal cortex of alcohol suicide victims. *Biological Psychiatry*, 57, 480–486.

Adres do korespondencji:

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9

02-957 Warszawa

tel. 22 4582 728

e-mail: wdyr@ipin.edu.pl

Otrzymano: 05.01.2012

Przyjęto do druku: 12.04.2012