

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra etologie a zájmových chovů



**Vliv občasného užívání THC na kognitivní schopnosti
laboratorních potkanů.**

Bakalářská práce

Vladislav Selivanenko

Veřejná správa v zemědělství a krajině

Ing. Milena Santariová, Ph.D.

© 2021 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Vliv občasného užívání THC na kognitivní schopnosti laboratorních potkanů" jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 29.04.2021

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval paní Ing. Mileně Santariové, Ph.D. za odborné vedení a konzultace, také svým blízkým a přátelům za morální podporu při studiu. Dále bych rád poděkoval rodičům za jejich víru ve mne v době, když jsem už nad sebou zlomil hůl, dodalo mi to mnoho sil během průběhu studia, dále velice děkuji za finanční podporu během studia, a za to, že mě podporovali i přes to, že délka mého studia byla nadstandartně dlouhá.

Vliv občasného užívání THC na kognitivní schopnosti laboratorních potkanů

Souhrn

Hlavní psychoaktivní složka v konopí, Δ -9-THC, působí na organismus prostřednictvím endokanabinoidního systému, přesněji kanabinoidních receptorů CB. Tato práce je stručný přehled dosavadních poznatků týkajících se možných vlivů Δ -9-THC na kognitivní schopnosti laboratorních potkanů. Hodnocena byla jak krátkodobá, tak i dlouhodobá paměť, dopad užívání Δ -9-THC na mozkové struktury, neurotoxicita konopí, rozdíly mezi užitím syntetického a rostlinného Δ -9-THC a zda může vzniknout závislost na Δ -9-THC.

Hipokampus je hlavní mozková struktura, která zodpovídá za tvorbu paměťových stop a obsahuje velkou hustotu kanabinoidních receptorů CB 1. Právě tato struktura zaznamenala narušení funkce v mnoha testech pracovní paměti během intoxikace Δ -9-THC. Hypotalamus též obsahuje receptory CB 1 stejně jako mozeček, bazální ganglia a mozková kůra. Proto intoxikace Δ -9-THC ovlivnila příjem potravy, pohyblivost a jemnou motoriku zvířat, ale také jejich rozhodnutí v testu s více možnostmi, kde zvířata preferovala lehčí úkol. Studie neurotoxických účinků konopí prokazují snížení objemu nervových buněk a počtu synaptických spojení v hipokampální oblasti CA3 preparované z hipokampu potkana po dlouhodobé expozici Δ -9-THC. Ovšem neurotoxicita se obvykle prokázala v preparátech mozkových struktur potkanů, ale nikoli u života schopných jedinců při stejné dávce Δ -9-THC. Výsledky neukázali téměř žádný rozdíl mezi syntetickým a rostlinným konopím, ovšem forma podávání ovlivnila křivku distribuce Δ -9-THC v organismu, která souvisí s jeho psychoaktivními účinky. Studie závislosti na Δ -9-THC prokázali, že během abstinence po aplikaci Δ -9-THC se v amygdale laboratorních potkanů objevují stejný hormon, jako při abstinenci po heroinu. Zvířata testovaná v pokusu preference místnosti, preferovala tu místnost, ve které jí byla nabídnuta určitá dávka Δ -9-THC a které dali přednost i před potravou.

Na základě poznatků lze vyvodit, že Δ -9-THC má vliv na krátkodobou i dlouhodobou paměť, motivaci, chuť k jídlu, pohyblivost i na vývoj mozkových struktur. Dopady užívání ovšem záleží na množství aplikované látky, kombinací aplikovaných látek, způsobu aplikace a především na věku prvního užití látky. Většina deficitů způsobena aplikací Δ -9-THC byla u potkanů zvrácena podáním antagonisty receptoru CB1 rimonabantem (SR141716A) nebo odezněly po uplynutí 24 hodin.

Klíčová slova: Δ -9-THC, paměť, endokanabinoidní systém, kognitivní schopnosti, závislost, nervová soustava, laboratorní potkani.

Influence of occasional THC use on cognitive abilities of laboratory rats

Summary

The main psychoactive component in cannabis, Δ -9-THC, acts on the body through the endocannabinoid system, more specifically the cannabinoid CB receptors. This work is a brief overview of current knowledge regarding the possible effects of Δ -9-THC on the cognitive abilities of laboratory rats. Both short-term and long-term memory, the impact of užívání-9-THC use on brain structures, the neurotoxicity of cannabis, the differences between the use of synthetic and plant Δ -9-THC, and whether Δ -9-THC dependence may develop were evaluated.

The hippocampus is the main brain structure responsible for the formation of memory traces and contains a high density of cannabinoid receptors CB 1. It is this structure that has been impaired in many tests of working memory during Δ -9-THC intoxication. The hypothalamus also contains CB 1 receptors as well as the cerebellum, basal ganglia and cortex. Therefore, Δ -9-THC intoxication affected food intake, motility and fine motor skills of animals, but also their decision in a multi-option test, where animals preferred a lighter task. Studies of the neurotoxic effects of cannabis show a reduction in the volume of nerve cells and the number of synaptic connections in the hippocampal region of CA3 prepared from the rat hippocampus after long-term exposure to Δ -9-THC. However, neurotoxicity was usually demonstrated in rat brain structure preparations, but not in viable individuals at the same dose of Δ -9-THC. The results showed almost no difference between synthetic and herbal cannabis, but the form of administration affected the distribution curve of Δ -9-THC in the body, which is related to its psychoactive effects. Studies of závislosti-9-THC dependence have shown that during abstinence after Δ -9-THC administration, the same hormone appears in the amygdala of rats as in heroin abstinence. The animals tested in the room preference experiment preferred the room in which they were offered a certain dose of Δ -9-THC and which they preferred even before food.

Based on the findings, it can be concluded that Δ -9-THC has an effect on short-term and long-term memory, motivation, appetite, mobility and the development of brain structures. However, the effects of use depend on the amount of substance applied, the combination of substances applied, the method of application and especially on the age of the first use of the substance. Most deficiencies due to aplikací-9-THC in rats were reversed by administration of the CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716A) or resolved after 24 hours.

Keywords: Δ -9-THC, memory, endocannabinoid system, cognitive abilities, addiction, nervous system, rats.

Obsah

1 Úvod	- 1 -
2 Cíl práce.....	- 2 -
3 Literární rešerše.....	- 3 -
3.1 Rostlinné konopí.....	- 3 -
3.1.1 Botanické zařazení a charakteristika.....	- 3 -
3.1.2 Látky obsažené v konopí	- 3 -
3.1.3 Konopné drogy	- 4 -
3.1.4 Aplikace konopí.....	- 4 -
3.1.5 Metabolizmus THC.....	- 5 -
3.2 Základy nervové soustavy	- 6 -
3.2.1 Endokanabinoidní systém	- 11 -
3.3 Vliv THC na kognitivní schopnosti	- 14 -
3.3.1 Krátkodobá paměť	- 14 -
3.4 Neurotoxické účinky THC.....	- 19 -
3.5 Závislost na THC.....	- 20 -
3.6 Syntetické a rostlinné THC	- 21 -
4 Závěr	- 23 -
5 Literatura.....	- 25 -

1 Úvod

Marihuana je v současné době po alkoholu a tabáku třetí nejúžívanější psychotropní látkou v České republice. Okolo 7 milionů lidí v US užívá marihuanu jednou týdně, což jí řadí mezi nejběžněji užívanou nelegální drogu v US (Miovský et al. 2008; Johnston et al. 2010). Fakticky se jedná o usušené květy samičích roslin druhu *Cannabis sativa* a *Cannabis indica*. Hlavní psychoaktivní látkou je THC – delta-9-tetrahydrokanabinol, mimo ni bylo v rostlině identifikováno přes 533 látek, z nichž 103 jsou látky kanabinoidní (Elsohly & Slade 2005). Rekreační uživatelé marihuany najdeme napříč všemi věkovými skupinami dospělosti, ale první seznámení s touto drogou bývá obvykle v období adolescence (Johnston et al. 2010). Otázkou je, zda působení kanabinoidních látek na živý organismus má reverzibilní či ireverzibilní účinky na kognitivní schopnosti.

Původem konopí seté pochází z oblasti Číny, Nepálu a Tibetu, odtud se zavleklo do Indie, Afriky a Evropy (Green 2002). Konopí má mnoho využití, která jsou známa již tisíce let. Nejstarší dochované zmínky o využití pocházejí z doby před 4700 lety (Unschuld 1986). Využití konopné rostliny má široké spektrum, od použití vláken ze stonku k výrobě papíru, plachet, textilií až po konopná semena ve formě potravy. Ne méně významné je využití v léčitelství, konopí se používalo ve formě obkladů a klistýrů, na bolesti, záněty, záněty nebo dnu (Booth 2004; Pedanius 2000).

V současné době nalezneme mnoho výzkumných prací, které se zabývají užíváním konopných drog a jejich dopady na kognitivní schopnosti (Hampson & Deadwyler 1999; Seeman 1999; Filbey et al. 2014). V této práci je sledován vliv THC na kognitivní schopnosti laboratorních potkanů, kromě toho jsou zde zmíněny i poznatky ze studií jiných živočišných druhů a člověka. Potkan má mnoho pozitivních vlastností, kterých se využívá při demonstraci kognitivních výzkumů. Jedná se o tyto vlastnosti: krátký generační interval, početný vrh, nenáročnost na prostředí a dobře vyvinuté kognitivní schopnosti.

2 Cíl práce

Cílem práce je na základě rešeršní práce zhodnotit, do jaké míry způsobuje občasné užívání THC změny v kognitivních schopnostech laboratorních potkanů.

3 Literární rešerše

3.1 Rostlinné konopí

3.1.1 Botanické zařazení a charakteristika

Původně bylo konopí zařazeno do čeledi morušovitých (*mareaceae*), poté bylo zařazeno mezi kopřivovité (*urticaceae*) a na závěr byla vytvořena samostatná čeleď konopovité (*cannabaceae*). Další rostlina, která spadá do této čeledi je chmel (*Humulus lupulus*) (Rätsch 1994). Za dobu své existence vytvořilo konopí nejméně tři poddruhy.

Konopí seté (*Cannabis sativa*) je nejrozšířenější a nejznámější druh, má významné využití v textilním průmyslu a používá se na výrobu provazů, lana nebo pytlů. Vylisovaný olej se využívá v potravinářství, kosmetice, při výrobě mýdel a mazadel. Semena se mohou používat jako krmivo pro ptactvo nebo pro ryby. Obvykle tato rostlina dosahuje výšky 2–6 metrů. Omamné účinky jsou zanedbatelné, protože obsah THC v suché hmotě nepřesahuje 0,3 %. Ovšem druhy vzniklé křížením konopí setého a indického mohou obsahovat mnohem více jak 0,3 % THC, a tudíž působit psychoaktivně (Small et al. 1978).

Konopí indické (*Cannabis indica*) dorůstá do výšky 1,5 metru. Pěstuje se kvůli jeho vysokému obsahu kanabinoidu (zejména CBD a THC) (Špaldon 1986). V Indii je konopí indické včleněno do základů hinduistického náboženství a je jednou z pěti posvátných indických rostlin. Indové věřili, že konopí je dar od bohů, především od boha Šivy a jeho užíváním se mohou lidé očistit od hříchu (Herer 1998).

Konopí plevelné (*Cannabis ruderalis*) (rumištní) bylo objeveno v jihovýchodním Rusku, nejčastěji ho také nalezneme v Povolží, na Urale nebo v Malé a Střední Asii. Tato rostlina má nízký vzrůst (cca 60 cm), řídce olistění stonků s velkými listy. Využívá se při křížení výše zmíněných druhů rostlin (Janischewsky 1924).

3.1.2 Látky obsažené v konopí

Konopí obsahuje 533 látek, z nichž 103 jsou látky kanabinoidní, které nalezneme pouze v této rostlině (ElSohly & Slade 2005). Květenství samičí rostliny vylučuje pryskyřici, ve které kromě psychoaktivních látek také nalezneme éterické oleje (humulen, selinen, limonen), cukry, flavonoidy, alkaloidy (cholin, piperidin, betain, prolin), a samozřejmě chlorofyl. Konopné semínko obsahuje proteiny a enzymy. V nezralých plodech byl objeven růstový hormon zeatin a vzácný vitamín K. Olej z konopí, získávaný lisováním semen, je bohatý na nenasycené mastné kyseliny (omega-3-mastné kyseliny) (Brenneisen 1996).

Hlavní a nejvíce prozkoumanou látkou je THC neboli delta-9-tetrahydrokanabinol, která má všestranné účinky (zvýšená chuť k jídlu, snížený krevní tlak, je antibiotické, tiší bolest, vytváří euforii a relaxační účinky). Dále cannabidiol (CBD – na rozdíl od THC není psychoaktivní, ale působí analgeticky, antibakteriálně a protizánětlivě), cannabinol (CBN – snižuje nitrooční tlak a působí protiepilepticky) a cannabichromen (CBC – uklidňuje a podporuje tišící účinky THC) (Bercht 1973). Kanabinoidy jsou přítomny v rostlině i ve formě kyselin (např: tetrahydrokanabinolová – THCA, kanabidiolová CBDA), které se degradací přeměňují na kanabinoidy samotné (Mander & Liu 2010). Krejčí a Šantavý (1955) byli první, kteří izolovali kanabinoidní kyselinu, která je prekurzor neutrálních kanabinoidů v rostlině.

Bylo předpokládáno, že kanabinoidní kyseliny jsou biosyntetizovány v rostlině a následně vytváří konečný produkt (THC z THCA, CBD z CBDA). Taura et al. (1995) vyvrátili tento předpoklad, když provedli experiment, který dokázal biosyntézu kyseliny delta-9-tetrahydrokanabinol (THCA) z kyseliny kanabigerolové (CBGA) oxidocyklizací.

3.1.3 Konopné drogy

Marihuana, která je určena ke spotřebě, jsou usušené květy samičí rostliny konopí. Nejnižší obsah THC má kořen, stonk a spodní listy. Směrem k vrcholu rostliny potence listů stoupá. Konzistence, velikost, aroma a barva květů záleží na typu pěstované odrůdy, způsobu pěstování (venku na přirozeném denním světle nebo v uzavřeném prostoru s umělým osvětlením), dobou sklizně a způsobem sušení rostliny. Usušené květenství je dále rozdrceno a vyčištěno od nečistot jako jsou stonky nebo v případě oplodnění květů i semínka. Marihuana v Evropských zemích obsahuje zhruba od 2–8 % THC. (2004 Annual Report on the State of Drugs Problem in the European union and Norway 2005).

Hašiš je získáván zpracováním zralých květů samičí konopné rostliny. Hašiš může mít různou kvalitu, barvu, konzistenci a vůni, vše záleží na způsobu zpracování, charakteru a kvalitě suroviny. V samotném hašiši bývá až pětkrát vyšší koncentrace THC než u marihuany a průměrně to vychází na 20 %. Po zpracování má hašiš různé odstíny hnědé až černé barvy (World Drug Report 2004).

Hašišový olej je konopný extrakt a vyrábí se extrakcí hašiše. Obvykle obsahuje 15 % až 50 % THC. Barva finálního výrobku závisí na způsobu výroby a může mít od jantarové až po tmavě hnědou barvu. Psychoaktivní účinek se dostaví již po 1–2 kapkách, které se dávají do tabáku nebo jako přísada do jídla (2004 Annual Report on the State of Drugs Problem in the European union and Norway 2005).

3.1.4 Aplikace konopí

Nejčastějším způsobem užívání konopí k rekreačním účelům, je inhalace ve formě konopné cigarety neboli „jointu“ (McGilveray 2005). Intenzita působení THC na kognitivní funkce je ovlivněna mnoha faktory: kvalita konopí, dávka, forma užívání nebo obsah účinných látek v rostlině. Dále také plazmatická hladina THC, propustnost přes hematoencefalickou bariéru, která odděluje krev od centrální nervové soustavy, a vazba na CB1 receptor, která určuje délku psychoaktivního účinku (Grotenhermen 2004, Miovský et al. 2008). Při kouření (inhalaci) se část THC (cca 30 %) zničí pyrolýzou a mezi 5–10 minutou dosahuje plazmatická koncentrace THC maximálních hodnot (Pomahacova et al. 2009). Biologická dostupnost (od 18 % do 50 %) (Huestis 1999) je důvod proč je tento způsob užití nejužívanější (Iversen 2000). Těžcí uživatelé marihuany používají různé techniky kouření, a tím zvyšují absorbované množství THC. Důležité faktory pro příjem THC je objem vdechnutí, doba vdechování a zadržení dechu po inhalaci (Agurell et al. 1986). Hlavní nevýhodou tohoto způsobu užívání je riziko pro dýchací cesty. Během kouření se důsledkem pyrolýzy vytváří přes 2000 chemických látek, které působí dráždivě na respirační systém a jsou karcinogenní (Miovský et al. 2008; Grotenhermen 2004).

Další způsob užívání je perorální aplikace jako součást určitého pokrmu, například konopné koláčky nebo konopné mléko. Díky dobré lipofilitě THC (rozpuštěnost v tucích) se

může konopí konzumovat ve formě např. čokoládových koláčků, ve kterém se THC naváže na lipofilní nosič, v tomto případě tuk (Näf 2004). Vodní výluhy nejsou psychoaktivní (Ollivéro 2000). Po perorálním podání se vstřebá až 95 %, ale biologicky dostupné jsou pouze 4-12 % THC (Lemberger et al. 1972). Účinek závisí na pH v žaludku, naplnění žaludku potravou, prokrvení a pohybem trávicího traktu, u kterého je známo, že ho THC zpomaluje (McGilveray 2005). Nevýhodou této metody užívání je neodhadnutelnost množství THC pro dosažení požadovaného účinku (Grotenhermen 2004).

Intravenózní podání je nejčastěji používáno v laboratorních pokusech. HU-243, CP55.940, HU-211, WIN55,212-2 jsou synteticky vytvořené látky, z nichž některé jsou účinnější a lépe rozpustné ve vodě než THC. Jakmile je dávka aplikována, dochází téměř okamžitě (cca 3 min) k maximální plazmatické koncentraci, a tak rychle, jak stoupá, tak i klesá (Pertwee 1999; Miovský et al. 2008). Ve formě lipofilních i hydrofilních čípků existuje možnost i k rektální aplikaci. Tato varianta se využívá často v lékařství, kdy pacient trpí nevolností po chemoterapii a působí téměř stejně, jako při perorálním užití (Ohlsson 1980).

Mezi nejběžnější účinky akutního užití jsou euforie, relaxace (Green et al. 2003), změny vnímání sebe, okolí, času i sensorických vjemů (Sewell et al. 2013; Carlini et al. 2004) nebo přejídání se (hyperfagie) (Darmani et al. 2005). Během intoxikace dochází k ovlivnění reakční doby, pozornosti, motorických dovedností a krátkodobé paměti (Crean et al. 2011). Užívání konopí nebo přesněji THC během několika minut zvyšuje srdeční frekvenci a krevní tlak, tento stav může trvat i několik hodin (Volavka et al. 1973; Sidney et al. 2002). Stavby úzkosti a paniky patří mezi negativní vedlejší účinky užívání konopí, které se obvykle objevují u začínajících nebo méně zkušených uživatelů (Crean et al. 2011). Doposud neexistuje žádný zaznamenaný případ úmrtí z důvodu otravy konopím a dávka THC potřebná k úmrtnosti 50 % u hlodavců je velmi vysoká ve srovnání s běžně používanými drogami (Gable et al. 2004). Největší riziko dlouhodobého užívání konopí je ovlivnění kognitivních schopností, rizikorakoviny, vznik závislosti a respirační problémy (Hall & Solowij 1998).

3.1.5 Metabolismus THC

Různé způsoby podávání konopí ovlivňují, jak rychle látka působí, a jak dlouho účinek trvá, nicméně distribuce v těle je pokaždé stejná. Tkáněmi, jež jsou dobře prokrveny, postupují kanabinoidy velmi rychle, plazmatická koncentrace už chvíli po požití THC dosahuje vysokých hodnot (McGilveray 2005).

Tuková tkáň je špatně prokrvená, a tudíž se zde vyšší koncentrace objevují až později. O to delší dobu trvá, než se z tukové tkáně metabolity THC uvolní. Díky tomu můžeme detekovat v moči nebo krvi přítomnost kanabinoidů i po delší době užití konopí (Kreuz & Axelrod 1973). Hlavní místa, kde se THC nejvíce ukládá, jsou játra, srdce, plíce, ledviny, slezina, kůra nadledvin a hnědý tuk, který na rozdíl od plazmy dosahuje 10-1000× vyšší koncentrace (Jenkins 1997). Do mozku putuje méně než 1 % požitého THC (Näf 2004).

Metabolismus THC je velmi složitý proces, který probíhá z části v plicích a převážně v játrech (Näf 2004). Lipofilita THC a ukládání metabolitů v tkáních přispívá k pomalejšímu vylučování kanabinoidů (Jenkins 1997). V průběhu 3 dnů se vyloučí až 70 % veškeré podané dávky, po dalších 5 dnech už je to 80-90 % (McGilveray 2005). Metabolit 11-OH-THC je vylučován stolicí. Metabolit THC-COOH glukoronid je kyselina vylučována močí a její

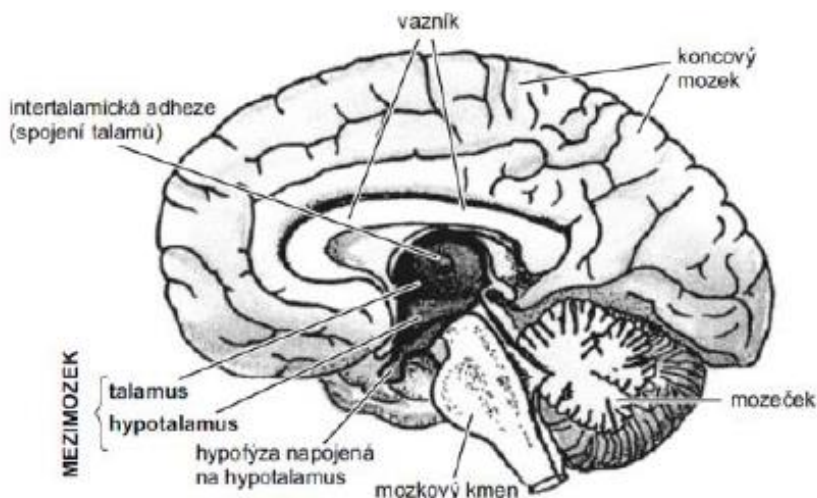
přítomnost nám slouží pro detekci zneužívání marihuany. Ne vždy je možné se spolehnout na jednu metodu detekce, protože přítomnost tohoto metabolitu v moči může způsobit i psychoneaktivní konopné pivo (Booth 2004).

3.2 Základy nervové soustavy

Mozek se skládá z mozkového kmene, mozečku, mezimozku a koncového mozku. Mozkový kmen je uložen v zadní jámě lební a skládá se z prodloužené míchy, Varolova mostu a středního mozku. Mimoto, že zajišťuje komunikaci mezi páteřní míchou a mozkiem, má zásadní roli na řízení vitálních funkcí a reflexů, také ovlivňuje vědomí a bdělost. Mozeček najdeme v zadní jámě lební nad mozkovým kmenem. Dominantně se podílí na koordinaci a řízení hybnosti, významně zasahuje do kognitivních funkcí, podílí se na procesu učení a řešení problémů, ovlivňuje jednání a prožívání. Kanabinoidní receptory CB1 jsou exprimovány zvláště ve vysoké hustotě v bazálních gangliích a mozečku, takže není překvapivé, že kanabinoidy mají komplexní účinky na psychomotorickou funkci (Rodríguez de Fonseca et al. 1998). Jedna z prvních zpráv o účincích THC (0,2 mg / kg) u experimentálních zvířat popsala nepříjemné kymácející se pohyby u psů, vyvolané taktilními nebo zvukovými stimuly, po nichž následovala katalepsie a spánek (Dixon 1899). Zajímavé je, že vyšší dávky (1 ± 2 mg / kg) stimulovaly pohyby a katalepsie se objevila při dávkách 2,5 mg / kg. Antagonista receptoru CB1 rimonabant podporoval lokomotorickou aktivitu, což naznačuje, že v endokanabinoidním systému existuje posílení aktivity, které přispívá ke kontrole spontánní činnosti (Sañudo-Peña et al. 1999). Tyto účinky kanabinoidů mohou být částečně způsobeny působením na mozeček nebo na receptory bazálních ganglií. Do jaké míry jsou účinky kanabinoidů na motorické funkce způsobeny působením v mozečku, zůstává nejasné.

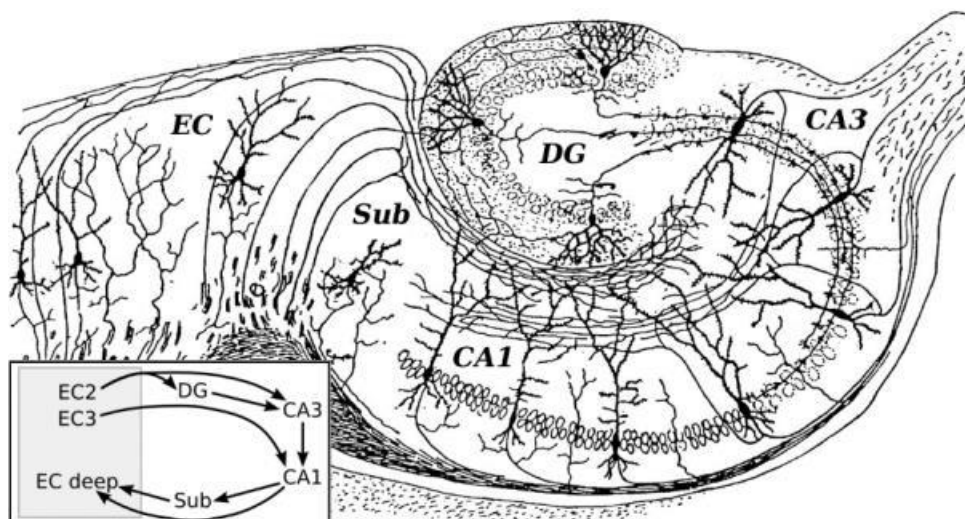
Mezimozek se nachází přímo ve středu mezi mozkovými polokoulemi. Dělí se na dvě funkční části: talamus a hypotalamus. Talamus zpracovává a distribuje informace ze všech smyslů (s výjimkou čichu) i z vnitřních orgánů a oblastí mozku. Hypotalamus má podvojnou roli, jednak udržuje stálost vnitřního prostředí (homeostázy), jednak jako producent regulačních i systémových hormonů. Mnoho zpráv naznačuje, že intoxikace konopím je spojena se zvýšenou chutí k jídlu. Klinické studie ukazují, že THC (dronabinol) měl blahodárné účinky na potlačení ztráty chuti a snížení tělesné hmotnosti u pacientů trpících AIDS (Beal et al. 1995). Endokanabinoid anandamid také stimuluje příjem potravy u potkanů a účinek blokuje rimonabant (Williams & Kirkham 1999). Naopak antagonist receptoru CB1 rimonabant podávaný samostatně potlačil příjem potravy a vedl ke snížení tělesné hmotnosti u dospělých potkanů (Colombo et al. 1998). Tyto výsledky naznačují, že kanabinoidy mohou hrát roli v regulaci příjmu potravy a tělesné hmotnosti (Mechoulam & Frideri 2001). Existuje jisté spojení mezi působením endokanabinoidů a hormonem leptin. Obézní potkani s deficitem hormonu leptin vykazovali zvýšené hladiny anandamidu a 2-AG v hypotalamu. Podání hormonu leptin vedlo ke snížení hladin endokanabinoidů v hypotalamu, což naznačuje důležitou roli účinků leptinu v potlačení chuti k jídlu (Di Marzo et al. 2001). Léčba antagonistou CB1 receptoru v určité fázi vývoje potkana má devastující účinek na příjem mléka a růst potkana, pokračování v léčbě rimonabantem vedlo k úmrtí mláďat během 4-8 dní. Účinek rimonabantu lze úplně zvrátit současným podáním THC (Frideri et al. 2001).

Rozmístění mozkových struktur je možné vidět na Obr. 1. (Reece 2011; Orel & Procházka 2017)



Obr. 1: Stavba mozku – mozkový kmen, mozeček, mezimozek a koncový mozek (Orel & Procházka 2017).

Koncový mozek je to, co odlišuje člověka od jiných savců, je nejobjemnější a nejvíce rozvinutou částí. Skládá se ze dvou hemisfér, kterou tvoří převážně mozková kůra (*Neocortex*) složená z šedé hmoty. Šedá hmota koncového mozku tvoří také podkorové struktury – bazální jádra a části limbického systému. Koncový mozek rozdělujeme na několik laloků (Spánkový – temporální, temenní – parietální, týlní – okcipitální, čelní – frontální, a ne všemi anatomy uznávaný ostrovní – inzulární lalok). Spánkový – temporální lalok zpracovává sluchové a zrakové informace a ukládá je do paměti. Součástí spánkového laloku je limbický systém, který vytváří paměťové stopy (hipokampus), podílí se na reakci a orientaci v prostoru, také zpracovává informace, doprovázené emočními stavy (amygdala) a fyzickými projevy. Hipokampus má zásadní roli při zpracovávání dlouhodobé i krátkodobé paměti, proces ukládání i vybavení se připisuje hlavně jeho regionům CA3 – CA1 viz Obr. 2. Zábavně popsal činnost těchto dvou struktur Daniel Goleman „Hipokampus potřebuješ k tomu, abys rozeznal, že tvář, kterou máš před sebou, patří tvé sestřenci. Ale je to amygdala, co ti připomene, že ji nemáš rád.“ (Goleman 1995). Adolescence je nejdůležitější období vývoje mozku, konkrétně traktů bílé hmoty, přičemž objem bílé hmoty se zvyšuje až do časně dospělosti (Lebel & Beaulieu 2011). Bílá hmota se nachází pod mozkovou kůrou, tvoří ji vlákna a dráhy vstupující i vystupující z kůry. Neobsahuje téměř žádné neurony, je tvořena převážně z gliových buněk a axonů. Správný vývoj bílé hmoty je důležitý kvůli propojení jednotlivých částí mozku asociačními dráhami, které se v bílé hmotě vytváří. Intenzivní užívání marihuany během tohoto kritického období může ovlivnit vývoj bílé hmoty (Bava et al. 2010). Konkrétně řada frontálních a asociačních traktů vykazuje sníženou integritu bílé hmoty, což je spojené s intenzivním užíváním THC v období adolescence (Filbey et al. 2014). Ovšem studie DeLisioho et al. (2006) o účincích užívání marihuany na integritu bílé hmoty neprokázaly žádné významné účinky u dospívajících nebo dospělých.

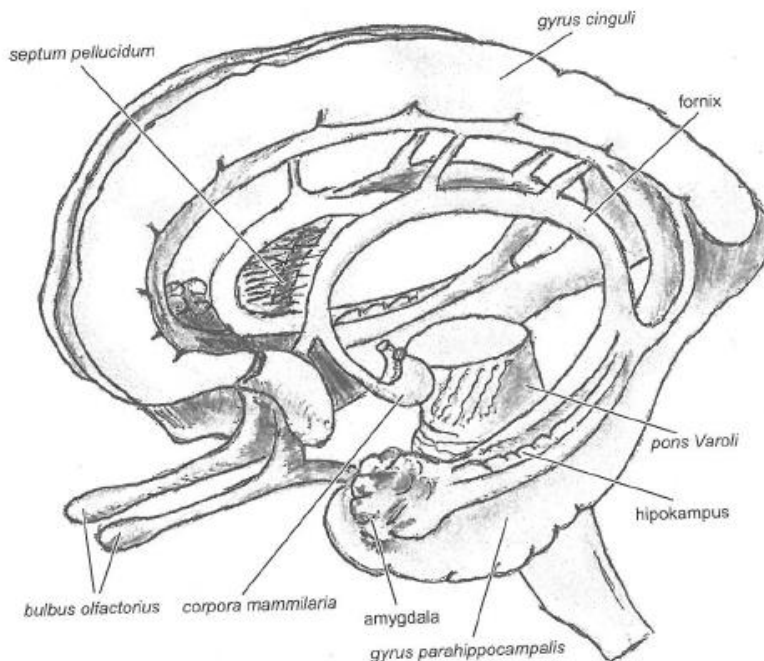


Obr. 2: Anatomie hipokampu – EC – entorhinální kortex, DG – gyrus dentatus, CA 1-3 – Oblast Ammonova rohu, Sub – Subikulum (Cajal 1911)

Pokud jde o změny tvaru, nedávná metaanalýza naznačuje, že hipokampus je subkortikální struktura, na které se také projevuje dopad užívání marihuany (Rocchetti et al. 2013). Podoblast předního hipokampu vykazovala tvarové rozdíly v důsledku užití THC během adolescence. Podoblasti hipokampu mají disociovatelné role v paměti, přičemž přední část je zapojena více do kódování paměti a zadní část je zapojena více do vyhledávání paměťové stopy (Bartsch et al. 2010). Z výsledků těchto studií můžeme předpokládat, že užívání konopí v rané adolescenci, může narušit vývoj mozkových struktur odpovídajících za kódování paměťových stop.

Morfometrické studie účinků užívání marihuany na kortikální a subkortikální oblasti u lidí se obvykle zaměřily na amygdalu a hipokampus (Rocchetti et al. 2013) a v menší míře na jádro ležící proti septu (*accumbens nucleus*) (Gilman et al. 2014) a orbitofrontální kůru (Pagliaccio et al. 2015). O těchto strukturách je známo, že mají důležité úlohy ve spojení s motivací a odměnou, a je známo, že jejich funkce/struktura byla narušena užíváním drog (Berridge & Robinson 2003). Uživatelé marihuany ve srovnání s neuživateli mají také snížený objem amygdaly (Schacht et al. 2012). Průzkumná analýza však u těchto účastníků neodhalila žádné spojení mezi hipokampálním tvarem nebo tvarem amygdaly a výkonem paměti. Kromě toho velké množství studií se zvířaty a lidmi ukázalo, že marihuana ovlivňuje strukturu *accumbens nucleus* (Gilman et al. 2014). *Nucleus accumbens* je shluk neuronů v striatu a probíhají zde procesy spojené s odměnou, agresí, závislostí nebo strachem. V souvislosti s těmito studii lze soudit, že užívání THC může negativně změnit chování jedince, při reakci na okolní vjemy. Ovšem všechny tyto studie zkoumaly účinky intenzivního užívání (každodenního), ale žádná studie se nezabývala účinky náhodného užívání THC.

Limbický systém je na Obr. 3 (Mysliveček 2003; Orel & Procházka 2017).



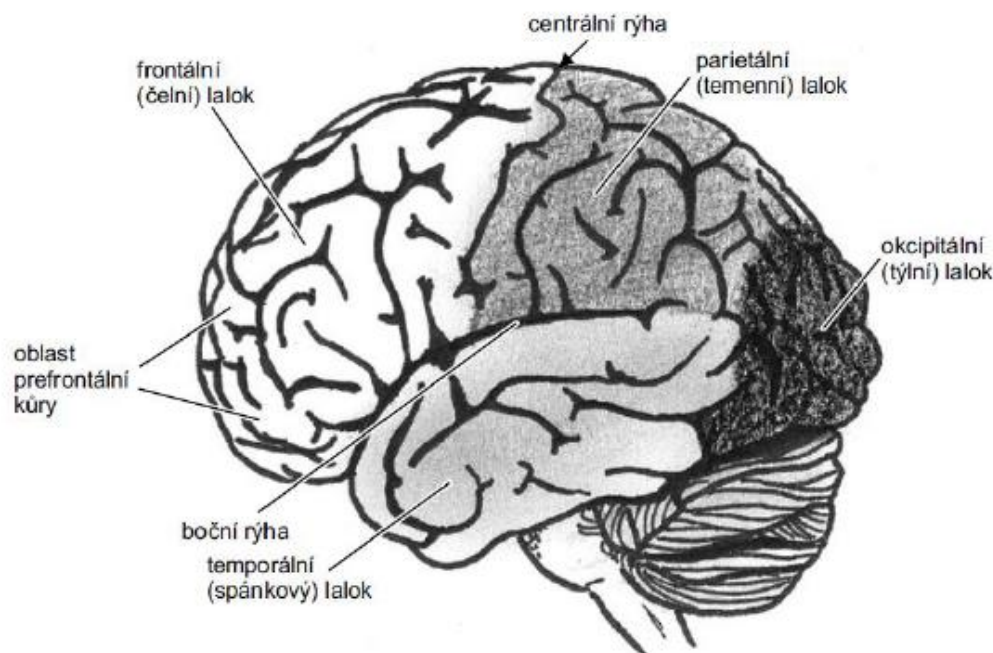
Obr. 3: Limbický systém (Septum pellucidum – tenká ploténka, která ohraničuje čelní roh postranní komory, gyrus cinguli – cingulární kortex, tj. spodní část kůry mozkové, fornix – svazek nervových vláken, který je hlavní vstupní ústrojí v hipokampu, pons varoli – mozkový kmen, hipokampus, gyrus parahippocampalis – konec cingulárního kortexu, amygdala, corpora mammilaria – mamilární tělesa, jsou součástí hypotalamu, bulbus olfactorius – čichový bulbus (Orel & Procházka 2017).

Temenní lalok nalezneme mezi lalokem čelním a lalokem týlním. Funkce temenního laloku je především zpracování a integrace zrakových a somatosenzorických informací a integrace smyslových vjemů ze zrakových a somatosenzorických oblastí, hlavně v kontrole pohybu. Díky četným oboustranným spojmům s cingulárním kortexem a prefrontální kůrou se podílí na chování, vzniku emicí, motivace a pozornosti. Čelní lalok je uložen v přední jámě lební, můžeme ho rozdělit na motorickou, premotorickou a prefrontální oblast. Význam prefrontální kůry je časové uspořádání řeči a myšlení, analýze pachu, pracovní paměti a celkové integritě osobnosti, jako je motivace, sebeřízení a sebeuvědomování. Motorická a premotorická oblast řídí a iniciují pohyb těla (kosterního svalstva) a sledování určitého viditelného cíle. Prefrontální oblast obsahuje u zvířat i u lidí obzvláště vysokou hustotu receptoru CB1. U lidských subjektů je možné prokázat, že THC způsobuje zhoršenou výkonnost ve zkoušce rovnováhy (Greenberg et al. 1994), nebo při testech, které vyžadují jemnou psychomotorickou kontrolu, například sledování pohyblivého bodu na obrazovce (Manno et al. 1970). Kanabinoidní receptory CB 1 byly lokalizovány ve všech strukturách mozkové kůry. Charakteristický jev, který můžeme pozorovat po aplikaci THC je stav ospalosti (Solowij 1998). Ukázalo se, že antagonist CB1 receptoru u potkanů vyvolává změny EEG charakteristické pro vzrušení a zvyšuje čas strávený bdělostí na rozdíl od spánku (Santucci et al. 1996). Z těchto výsledků lze usuzovat, že anandamid může hrát důležitou roli při cyklu spánku a probuzení.

Další zajímavé zjištění přinesl výzkum percepčních schopností, který ukázal, že subjekty, kteří byli vystaveni expozici THC, buď nadhodnocovaly množství uplynulého času, nebo

uvádějí kratší intervaly, než ve skutečnosti uplynuly (Hicks et al. 1984). Tento podivný efekt lze pozorovat také u potkanů vycvičených k tomu, aby reagovali na odměnu po uplynutí pevně stanoveného intervalu. Při aplikaci THC nebo WIN55,212-2 zvířata zkrátily interval odpovědi, zatímco antagonistá rimonabant tento interval prodloužil (Han & Robinson 2001). Receptory CB1 se hojně nacházejí na axonech glutamatergických projekčních neuronů od subthalamového jádra po bazální ganglia (*globus pallidus*), epitalamu (část mezimozku) a černé substance (*substantia nigra*), které přepojuje informace z mozkového kmene do bazálních ganglií a dále do koncového mozku a také zásobuje striatum dopaminem. Lze očekávat, že kanabinoidy budou inhibovat uvolňování GABA (kyselina gama-aminomáselná) a glutamátu ve striatu, stejně jako v ostatních jádrech. Primární úlohou endokanabinoidního systému může být inhibice uvolňování glutamátu v substantia nigra a regulaci hladiny bazální motorické aktivity, což má za následek inhibici pohybu (Sañudo-Peña et al. 1999).

Týlní lalok leží v zadní jámě lební a jeho primární funkce je zpracování zrakové informace. Ostrovní lalok zvaný inzula nalezneme pod ostatními laloky. Hlavní funkcí je zpracování smyslových vjemů. Popis mozkové kůry můžeme vidět na Obr. 4 (Myslivoček 2003; Orel & Procházka 2017).



Obr. 4: Mozkové laloky (Orel & Procházka 2017)

Mozek je tvořen miliardami nervových buněk (neuronů), které jsou navzájem propojeny miliardami spojení (synapsemi). Funkcí neuronů je zpracovávat, převádět, tvořit i upravovat informace v podobě elektrických potenciálů. Ten se při dostatečné kvalitě (síle) i kvantitě (frekvenci) šíří dále nervovými vlákny. Mimo neuronů zde nalezneme i podpůrné buňky neboli (neuro)glie, mnohé z nich jsou zdrojem látek nezbytných pro funkci neuronu (syntetizují transmitter z prekurzorů), jiné hrají nezanedbatelnou roli ve vzniku a šíření vzruchu, nejznámější podpůrnou buňkou je astrocyt (Myslivoček 2003).

Mezi neurony se informace přenášejí v seriích akčních potenciálů, jako sada pomyslných jedniček a nul. V rámci synapse je informační přenos realizován chemickými

látkami neboli (neuro)transmitery, přenašeči nebo mediátory. Transmitery jsou umístěny ve váčcích presynaptického útvaru zvané vezikuly (Myslivoček 2003; Orel & Procházka 2017, Miovský et al. 2008). Pokud se akční potenciál dostane k vezikulám, dojde k otevření kanálků pro vápníkové ionty. Ty dále způsobí posun vezikul k membráně presynaptického neuronu a vytlíčí jejich obsah do synaptické štěrbině. Uvolněné mediátory pronikají k postsynaptické membráně a interagují se specifickými receptory. Interakce mediátoru a receptoru může způsobit změnu propustnosti membrány pro ionty, která vede k vzniku excitačního postsynaptického potenciálu (EPSP) nebo inhibičního postsynaptického potenciálu (ISPS). EPSP zvyšuje šanci na přenos, zatímco ISPS naopak vede k uklidnění buňky. Další možností vazby mediátor-receptor může být aktivace buněčných proteinů, kdy vznikají látky, které ovlivňují genetickou informaci. To podmíní tvorbu bílkovin, RNA, produkci mediátorů a růst neuronálních výběžků (Sternberg 2002; Orel & Procházka 2017; Myslivoček 2003).

Funkci transmitteru může plnit zhruba stovka různých chemických látek. Každý transmitter má jeden nebo více receptorů a konkrétní receptor pak vede ke konkrétní reakci. Transmitter může účinkovat nejen na cílové buňky, ale i na samotný neuron, který jej uvolnil. Vazba transmitteru a receptoru je přechodná, trvá od několika milisekund až po několik minut. Ovšem změny, které vyvolá, mohou trvat dny až týdny. Je vhodné zdůraznit, že na každé psychické funkci se podílí více transmitterů, i když role jednoho z nich je většinou klíčová. Nejvíce známé transmitery jsou acetylcholin, spojený s kognitivními funkcemi, učením, řídí vnitřní orgány a pohyb kosterního svalstva, adrenalin a noradrenalin zasahují do emočního prožívání a řízení orgánů, dopamin působí na psychické funkce, prožívání a jeho aktivace je spojena s příjemnými pocity, prožitkem uspokojení a slasti, GABA (kyselina gama-aminomáselná) a glycin jsou nejvýznamnější tlumivé transmitery, serotonin zasahuje do emočního prožívání a vnímání bolesti, glutamát s acetylcholinem je nejvýznamnější excitační transmitter (Myslivoček 2003; Sternberg 2002; Orel & Procházka 2017; Miovský et al. 2008).

3.2.1 Endokanabinoidní systém

Endokanabinoidní systém je zásadní pro rovnováhu všech pochodů v těle. CB receptory jsou vazebná místa pro tetrahydrokanabinol (THC), CBD a další účinné látky konopí. Tyto receptory jsou součástí endokanabinoidního systému, který se vyskytuje u všech obratlovců včetně člověka. CB receptory jsou rozmístěny po celém těle a můžeme je rozdělit na CB 1 receptory, které jsou převážně v nervové soustavě a CB 2 receptory, které převládají v periferních tkáních a imunitním systému (Armentano 2015). CB receptory nalezneme na membránách buněk (Grotenhermen 2009) a jsou spřaženy s G – proteinem (Mackie 2006). Po navázání kanabinoidu na CB receptor, se G – protein naváže na vnitřní stranu receptoru a spustí kaskádu metabolických reakcí v buňce (Orel & Procházka 2017). Kromě fyto-kanabinoidů jako jsou THC a CBD existují i endokanabinoidy, které se vážou se na CB receptory a tělo si je dokáže vytvořit samo, např. 2-arachidonylglycerol (2-AG) a anandamid (AEA). Endokanabinoidní systém moduluje řadu důležitých funkcí v udržování homeostáze, má vliv na metabolismus, chuť k jídlu, spánek, imunitní reakce, kontrolu pohybů a chování (Armentano 2015).

Hladiny 2-AG nalezené v mozku potkanů (2 ± 10 nmol/g) jsou $50 \pm 1000\times$ vyšší než hladiny anandamidu (10 ± 50 pmol/g). Uvolnění glutamátu ze Schafferových postranních neuronů v hipokampálních řezech potkanů vedlo ke zvýšení hladiny 2-AG, ale nikoli anandamidu (Stella et al. 1997). Na druhé straně jiná studie s použitím in vivo mikrodialýzních sond ukázala, že podání agonisty receptoru dopaminu D2 (chinpirolu) způsobilo zvýšené uvolnění anandamidu ze striata potkana, aniž by to ovlivnilo hladiny 2-AG (Giuffrida et al. 1999). Přesná role endogenních kanabinoidů není jasná, ovšem jsou jisté neurobuněčné pochody, ve kterých se předpokládá, že endokanabinoidy hrají důležitou roli.

Potlačení inhibice vyvolané depolarizací (DSI) je forma rychlé zpětné informace od postsynaptických neuronů k inhibičním buňkám presynaptického neuronu (Alger & Pitler 1995). Tento proces je velmi významný v hipokampu a mozečku. Wilson & Nicoll (2001) navrhli tři vlastnosti DSI, do kterých by mohly být zapojeny endokanabinoidy. První fáze DSI, stejně jako syntéza endokanabinoidů, vyžaduje přítok Ca^{2+} do postsynaptického neuronu (Lenz et al. 1998). Za druhé, DSI je pravděpodobně presynaptická, protože citlivost postsynaptické buňky na kyselinu GABA není ovlivněna (Alger & Pitler 1995). Nakonec je DSI blokován toxinem pertussin, který interaguje s G-proteiny negativně spojenými s adenylátcyklázou nebo s proteinem inositol fosfátů, ke kterému je připojen receptor CB1 (Pitler & Alger 1994). DSI lze vyvolat krátkými depolarizačními kroky v preparátech hipokampu potkanů, přesněji v napětově uzavřených CA1 pyramidových neuronech. Podáním antagonisty kanabinoidního receptoru CB1 (rimonabantu) byl DSI zcela blokován a mohl být vyvolán aplikací agonisty receptoru CB1 (WIN55,212-2). Ovšem přetrvávající přítomnost agonisty zabránila dokončení okruhu DSI (Wilson & Nicoll 2001). DSI také zcela chyběl v hipokampálních řezech připravených z mozku potkanů s chybějícími receptory CB1 (Varma et al. 2001). Opakem DSI je přechodné potlačení excitace vyvolané depolarizací (DSE), tento jev lze uměle navodit depolarizací purkyňových buněk v mozečku potkanů. Podání agonisty metabotropního glutamátového receptoru (mGlu) napodobilo účinky DSE a tyto účinky byly blokovány antagonistou CB1. Z toho můžeme soudit, že se endokanabinoidy podílejí na rychlé modulaci synaptického přenosu v CNS pomocí retrográdního signalizačního systému. To může hrát důležitou roli v řízení nervových obvodů, zejména v mozečku a hipokampu (Kreitzer & Regehr 2001). Exogenně podávaný THC, nebo jiné kanabinoidy, nemohou napodobit fyziologické účinky lokálně uvolňovaných endokanabinoidů, protože způsobují dlouhodobou aktivaci receptorů CB1 ve všech oblastech mozku. Jejich celkovým účinkem je trvalá inhibice uvolňování neurotransmiterů z nervových zakončení, které obsahují receptory CB1, a v důsledku toho dočasně zabraňují jevům DSI a DSE (Maejima et al. 2001).

V mozku receptor CB1 velmi dobře koreluje s enzymem FAAH (Amidhydroláza mastných kyselin), který rozkládá anandamid a tím zobrazuje distribuci receptorů (Deutsch & Chin 1993). FAAH byl exprimován ve vysokých hladinách v somato-dentritických oblastech neuronů, které byly postsynaptické k CB1 pozitivním axonovým zakončením. Mapovací studie v mozku potkanů ukázaly, že receptory CB1 jsou lokalizovány hlavně na axonech a nervových zakončení, tělo buňky a dentrity tyto receptory téměř neobsahují (Elphic & Egertová 2001). CB 1 receptory se velmi hojně vyskytují v mozkové kůře, hipokampu, amygdale, bazálních gangliích, hypotalamu, mozečku a spinální míše (Gessa et al. 1998; Tsou et al. 1998). Klinické projevy intoxikace THC, jako jsou motorická koordinace (mozeček), emoce (amygdala) a ovlivnění paměti (hipokampus) přímo potvrzují výskyt CB 1 receptorů v těchto oblastech (Wise

et al. 2009; Dar 2000). Naopak velmi nízký výskyt CB 1 receptorů je v thalamu a centrech mozkového kmenu, tedy těch oblastí, které jsou zodpovědné za respirační systém a kardiovaskulární funkce. To je zřejmě důvod, proč vysoké dávky THC na rozdíl od opiátů, nejsou smrtelné (Mysliveček 2003; Herkenham et al. 1990). Kanabinoidy jsou agonisté, což znamená, že jsou schopny se navázat na receptor a spustit reakci, antagonisty reakci nespouští. Aktivace CB1 receptoru způsobí dlouhodobé nebo krátkodobé změny účinnosti synaptického přenosu, tj. reguluje vyplavování neurotransmiterů, jako jsou GABA, noradrenalin, acetylcholin, glutamát a excitabilitu (schopnost podráždění neuronu) (Sullivan 2000; Grotenhermen 2004; Mysliveček 2003; Mackie 2006).

V průběhu vývoje endokanabinoidního systému u potkanů dochází k jeho změnám v podobě změn ve funkci neurotransmiterů. Četnost kanabinoidního receptoru CB1 se v období adolescence zvyšuje, a poté v dospělosti mírně klesá (Ellgren et al. 2008). Tyto výsledky byly pozorovány i u lidí (Van Laere et al. 2008). Co se týče výskytu dvou hlavních endokanabinoidních ligandů, AEA a 2-AG, AEA vykazoval vyšší četnost během adolescence a během dospívání jeho hladina v mozku poklesla, zatímco 2-AG se projevoval právě naopak. Předpokládá se, že tento jev slouží k posílení excitačních synapsí ligandem AEA během adolescence, což vede k prořezávání neuronových vláken bílou hmotou. Potkani vystavení expozici THC během adolescence vykazovali vždy nižší četnost receptoru CB1 a hladiny AEA (Lafourcade et al. 2007). Během vývoje je posílení glutamatergické synapse doprovázeno změnou poměru receptorů NMDA-gluN2B a NMDA-gluN2A, kdy receptor NMDA-gluN2A převažuje. Přítomnost receptoru gluN2A činí membránu nepropustnou pro Ca^{2+} . Naopak, pokud chybí, je membrána propustná pro Ca^{2+} (Isaac et al. 2007). Expozice THC může oddálit vývoj glutamatergického systému souvisejícího s dospíváním, to vede k tomu, že se nezmění poměr receptorů gluN2B a gluN2A, a tím pádem dochází ke zhoršení funkce mozkové kůry v dospělosti. Tento předpoklad byl doložen sníženým výkonem potkanů vystavených THC v úkolu T-bludiště (Rubino et al. 2015). Expozice kanabinoidy během vyvoje endokanabinoidního systému může způsobit trvalé změny v chování, které jsou zapříčiněné post-adolescentním vývojem dopaminových receptorů, jejichž aktivita se podílí na několika neuropsychologických poruchách (Seeman 1999). Během jednoho experimentu podávali adolescentním a dospělým potkanům WIN55,212-2 (1,2 mg/kg) nebo vehikulem po dobu 25 dní. V dospělosti byli potkani testováni na paměť v rozpoznávání objektů, výkonnost v operativním úkolu progresivního poměru (PR), pohybovou aktivitu a prepulzní inhibici (PPI), akustické úlekové reakce (ASR). Potkani, kterým byl WIN podán během adolescence, vykazovali poruchy paměti v testu (PPI) a tento deficit byl zvrácen akutním podáním dopaminového antagonisty haloperidolu. Dále byl zaznamenán nižší bod zlomu v testu progresivního poměru (PR). Deficit PPI patří mezi endofenotypy schizofrenie, proto se předpokládá, že chronické podání kanabinoidů během pubertálního vývoje potkanů může být příčinou rozvoje schizofrenie v dospělosti (Schneider & Koch 2003).

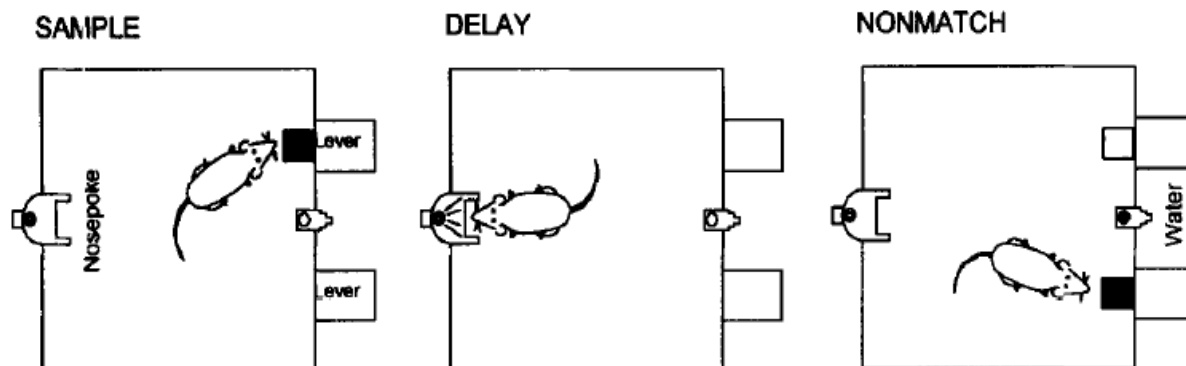
3.3 Vliv THC na kognitivní schopnosti

3.3.1 Krátkodobá paměť

Paměť můžeme definovat jako schopnost CNS ukládat a vybavovat si informace o předchozích zkušenostech. Základem paměťového procesu jsou tři operace: kódování, uchování a vybavení. Zkušenosti vytvářejí paměťové stopy, které mohou časem oslabit až úplně vymizet, nebo mohou konsolidovat (Nadel a Moscovitch 1997). Konsolidace paměťové stopy je přechod informace z krátkodobé paměti do dlouhodobého paměťového registru. Paměť je změna synaptické síly, neboli jak snadno akční potenciál v jednom neuronu excituje nebo inhibuje cílovou buňku. Schopnost tvořit paměťovou stopu má označení synaptická plasticita a je jedním ze základů učení a paměti (Králíček 2002). Dlouhodobá potenciace neboli LTP je proces, během kterého dochází k zesílení synaptické plasticity, opakem je LTD což je dlouhodobá deprese. Během LTP dochází ke změnám ve vyplavování transmitterů z presynaptického neuronu a na postsynaptickém neuronu se mění efekt účinnosti těchto transmitterů (Hebb 1949). Hlavní transmitter zajišťující tuto změnu plasticity synapsí je glutamát, neméně důležitá je následná aktivita tzv. druhých posílů, což jsou např. Ca^{2+} ionty, diacylglycerol, cAMP a cGMP (Králíček 2002). Tyto látky zprostředkovávají informační přenos z receptorů k nitrobuněčným prvkům. Jsou dva nejdůležitější glutamátové receptory, jeden se označuje AMPA (alfa-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazol-propionát) a druhý NMDA (N-methyl-D-aspartát) (Li a Tsien, 2009). AMPA se podílí jak na nabytí paměťové stopy neboli akvizici, tak na vybavení paměti, primární úlohou je umožnění průniku Na^{+} do dendritů postsynaptického neuronu, který vede k jeho depolarizaci (Rudy 2008). Receptor NMDA se podílí pouze na akvizici, ovšem pokud je neuron depolarizován a dojde k uvonění navázaných Mg^{2+} , do neuronu začne pronikat iont Ca^{2+} . Je prokázáno, že tento iont představuje hlavní molekulu indukující plasticitu synapsí, tedy LTP (Minichiello 2009). Byly nalezeny látky označené „ampakiny“, které se vážou na receptory s glutamátem a zvyšují kognitivní funkce (Staubli et al. 1994). Paměť pro určitý typ informace se vyvíjí díky sledu několika paměťových stop z různých částí mozku (McGaugh 2002). Mezi základní struktury související s pamětí patří hipokampus, amygdala, mozková kůra, mozeček a striatum (část bazálních ganglií) (Nadel a Moscovitch 1997).

Krátkodobá paměť je schopnost si na několik sekund, minut až hodin zapamatovat určité množství informací. Pracovní paměť je aktivní použití krátkodobé paměti, definuje se jako schopnost přechodně uchovávat a zpracovávat informace pro uvažování, porozumění a učení (Han et al. 2012). Každá nová zkušenost vytvoří krátkodobou stopu s aktivním stavem. Krátkodobá stopa v aktivním stavu může rychle zmizet a je snadno zranitelná tzv. vulnerabilní. Pokud se stimul opakuje, stane se z krátkodobé paměti paměť dlouhodobá, ta je v neaktivním stavu a je málo zranitelná (Baddeley 1995). K tomu, aby vznikla paměť dlouhodobá, musí v neuronech proběhnout jak transkripce, tak i translace nových proteinů zodpovědných za změny plasticity synapsí (Parson et al. 2006). Na tvorbě krátkodobé paměti se podílí vizuospaciální náčrtník a fonologická smyčka, což jsou mechanismy, jenž po krátkou dobu uchovávají vizuální informace (např. barvu a prostorové umístění), umožňují pochopení zvukových informací a k tomu udržují pozornost a zprostředkovávají odpovědi (Baddeley 1995).

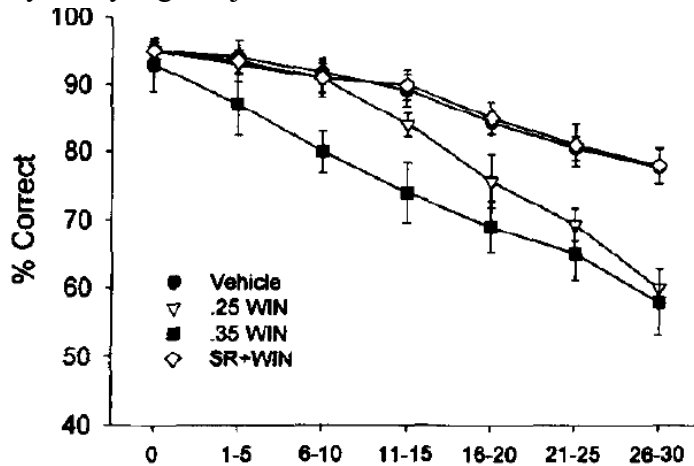
Mnoho studií prokázalo, že marihuana, přesněji její psychoaktivní složka Δ -9-THC nebo syntetické kanabinoidy (CP 55,940, WIN55,212-2) (Han et al. 2000) mají schopnost narušit tvorbu paměťových stop u zvířat (Hampson & Deadwyler 1999) i u lidí (Sqijire & Cave 1991). Kanabinoidní receptory se ve velké míře nacházejí na hipokampálních a retrohipokampálních neuronech, jenž mají důležitou roli v regulaci toku informací do a z hipokampu. Největší hustoty receptorů CB1 jsou převážně v gyrus dentatus (DG), perirhinální a entorhinální kůře (Mackie & Hille 1992; Herkenham et al. 1991; Herkenham et al. 1990). Většina CB1 receptorů byla lokalizována na axonových zakončení GABAergních interneuronů (Tsou et al. 1998). Rozmístění CB 1 receptorů v oblasti vzájemné projekce mezi hipokampální a entorhinální kůrou naznačuje, že kanabinoidy mohou hrát důležitou roli při zpracování krátkodobé paměti (Hampson et al. 1999). Hampson & Deadwyler (1999) provedli pokus s laboratorními potkany, který se zaměřil na činnost hipokampálního obvodu pod vlivem syntetického kanabinoidu (WIN55,212-2) v úkolu na krátkodobou paměť DNMS (Delayed-nonmatch-to-sample). V úkolu DNMS se jedná o stisknutí jedné z dvou předložených pák, poté dojde k prodlevě od 0 až 30 sekund a následně jsou potkanovi předloženy obě páky, kdy musí zatáhnout za opačnou páku než předtím, aby dostal odměnu. Podobný je úkol DMTS, kde pokat zatáhne za stejnou páku, aby dostal odměnu. Popis úkolu DNMS můžeme vidět na Obr. 5. Výsledky kontrolní skupiny ukazují 90-95 % úspěšnost při nulové prodlevě a 75 % úspěšnost při prodlevě 30 sekund. Výzkumníci vycházeli z dřívějších studií, které potvrdili zhoršené učení bludiště během i po chronické expozici THC (Stiglick & Kalant 1982; Stiglick & Kalant 1985).



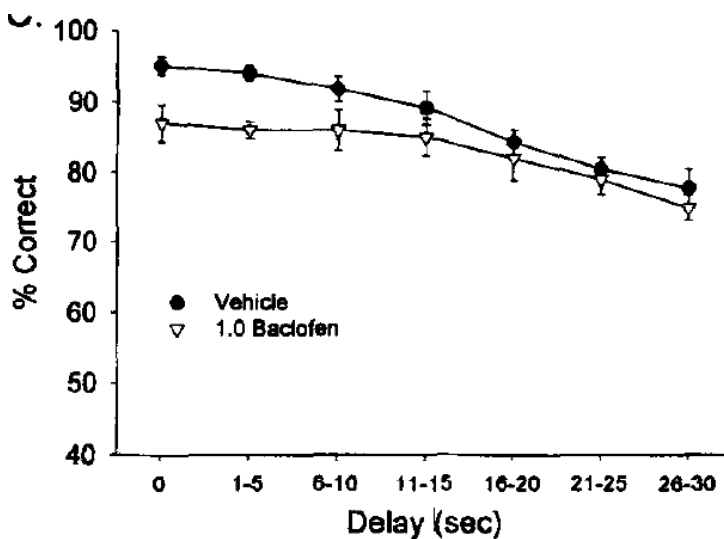
Obr. 5. Popis DNMS úkolu (Cannabinoids, Hippocampal function and memory – Kanabinoidy, funkce hipokampu a paměť) (Hampson & Deadwyler 1999)

Výsledky ukázali, že při podání nízké dávky (0,25 mg/Kg) agonisty CB1 receptoru WIN55,212-2 došlo k výraznému poklesu výkonu při prodlevě více než 10 sekund. Střední dávka (0,35 mg/kg) způsobila výrazný pokles při prodlevě méně než 5 sekund a vysoká dávka (0,50 mg/kg) snížila výkon i s nulovou prodlevou (Hampson & Deadwyler 1999). Stejně tak, jako existují uměle vytvořené agonisté receptoru CB1 (WIN 55,212-2), jsou i syntetické antagonisté jako např. rimonabant (SR141716A), který dokáže zaujmout postavení dosud navázaných kanabinoidů v místě vazby – na receptoru CB1. Tím zvrátí mnoho fyziologických, biochemických a behaviorálních účinků agonistů a prokáže jejich vliv (Rinaldi-Carmona et al. 1994; Mansbach et al. 1996). Podání pouze antagonisty (SR141716A - 0,50 mg/kg) nemělo žádný vliv, ale jeho podání současně s agonistou (WIN55, 212-2 - 0,50 mg/kg) receptoru CB1

snížilo deficit vyvolaný tímto agonistou. Podobný výsledek výzkumníci zaznamenali při podání antagonisty receptoru GABA, baclofenu (20 mg/kg). Tento výsledek koreluje se zprávami z in vitro experimentů na kultivovaných hipokampálních neuronech, které ukazují, že 25 % vlivu kanabinoidního receptoru je spojen se zvýšenou aktivitou receptoru GABA, neboli s inhibicí vylučování neurotransmiterů (Kirby et al. 1997; Hampson et al. 1998). Výsledky v grafu je možné vidět na Obr. 6 a Obr. 7.



Obr. 6: Křivka znázorňující výkon potkanů v úkolu DNMS v závislosti na dávce WIN, kombinaci WIN-SR a času zpoždění (Hampson & Deadwyler 1999)

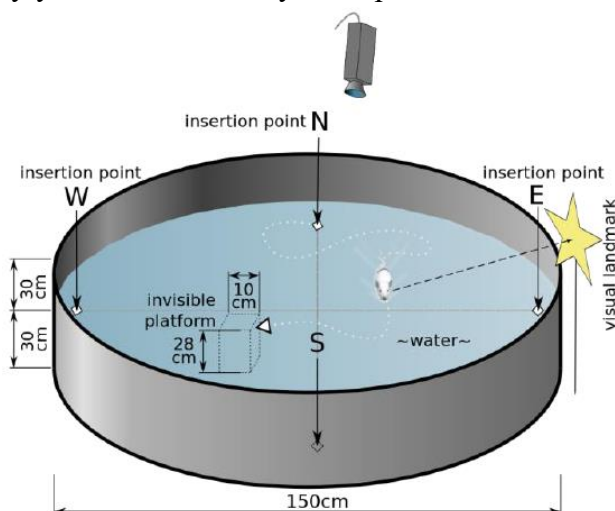


Obr. 7: Křivka znázorňující výkon potkanů v úkolu DNMS v kombinaci si Baclofenem (Hampson & Deadwyler 1999)

Podobné výsledky byly pozorovány i v dřívější studii, ve které vysoké dávky kanabinoidu byly velmi podobné výsledkům potkanů s poškozením hipokampu a souvisejících struktur. Tento deficit byl spojen se specifickým poklesem přenosu vzruchu v hipokampálních buňkách během fáze kódování (Sample), nikoli u fáze vybavení (NonMatch). U devíti identifikovaných neuronů podílejících se na zpracování paměťové stopy zaznamenaných od šesti různých zvířat nebyla pozorována dostatečná aktivita neuronu během fáze vzorkování. Avšak na rozdíl od účinků hipokampálních lézí byly účinky delta-9-THC zcela reverzibilní do 24 hodin po injekci (Heyser et al. 1993). Možné vysvětlení těchto výsledků je, že vazba

kanabinoidního receptoru vede k inhibici napětí membrány neuronů vyvolaného vápníkovými toky (Ca^{2+}) (Mackie & Hille 1992; Twitchell et al. 1997) a zvyšuje draslíkové toky (K^+) (Mu et al. 1997; Deadwyler et al. 1993). Tyto účinky vedou ke snížení excitability neuronu, potlačí nervový přenos a tím i LTP, jenž je základem pro učení a paměť (Stella et al. 1997; Hampson et al. 1998). Zdá se však, že účinek pravděpodobněji zahrnuje místa za napětově závislými kanály Ca^{2+} , protože řada studií ukázala, že kanabinoidy snižují frekvenci miniaturních excitačních nebo inhibičních synaptických proudů, které jsou nezávislé na Ca^{2+} , místo toho, aby měnili jejich amplitudu, která je citlivá na Ca^+ (Schlicker & Kathmann 2001). Deadwyler et al (1993) navrhli, že inhibiční účinek aktivace receptoru CB1 na aktivitu adenylátcyklázy způsobí sníženou fosforylaci A-typ K^+ kanálků pomocí cAMP-dependentního enzymového proteinkinázy-A. To by způsobilo zkrácení doby presynaptických akčních potenciálů na axonových zakončení.

Morrisovo vodní bludiště je kruhový bazén, do kterého jsou zvířata umístěna a snaží najít skrytý ostrůvek umístěný těsně pod hladinou. Morrisovo vodní bludiště najdete na Obr. 8.



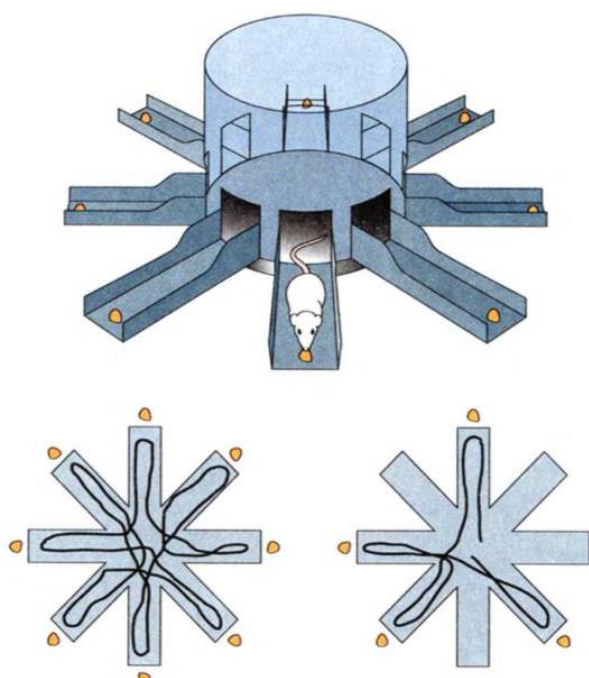
Obr. 8: Morrisovo vodní bludiště (insert point – výchozí bod, invisible platform – skrytá platforma, W – západ, N – sever, E – východ, S – jih) (de Castell et al. 2015)

Práve tuto metodu zvolili ve své porovnávací studii Cha et al. (2006), která zkoumala účinky akutního a chronického podávání THC na prostorové učení u dospívajících a dospělých potkanů. Předpokládali, že THC naruší prostorovou paměť silněji u dospívajících ve srovnání s dospělými. V testu byli použiti samci potkanů ve věku 30-32 dní a 65-70 dní. Zvířata patřící do skupiny akutního podání, byla rozdělena podle dávek (2,5 mg/kg, 5 mg/kg a 10 mg/kg) a intravenózně jim bylo aplikováno THC. Třicet minut po aplikaci byla podrobena testu na prostorovou paměť metodou Morrisova bludiště a tento proces se opakoval čtyřikrát denně po dobu 5 dní. Skupina reprezentující chronické, tedy dlouhodobé užívání bylo aplikováno THC v dávce 5 mg/kg a to po dobu 21 dní. 28 dní po poslední dávce byla zvířata podrobena testům v Morrisově bludišti. 28 dní bylo vybráno tak, aby organismus neobsahoval stopy THC ani jeho metabolitů. Akutní podávání THC narušilo prostorovou paměť u adolescentů. Také došlo k viditelnému poškození ve srovnání s kontrolní skupinou a to ve všech testovaných dávkách. Skupina dospělých zvířat projevila nepatrné zhoršení a odchylka od kontrolní skupiny byla nevýznamná. Ani v jedné věkové skupině, které byly látky podány dlouhodobě, nedošlo k žádnému signifikantnímu zhoršení v porovnání s kontrolní skupinou. Výsledky naznačují, že

adolescentní skupina je citlivější na účinky THC než dospělí jedinci, to nasvědčuje tomu, že období vývoje organismu je citlivé na negativní účinky THC. Zdá se, že z dlouhodobého hlediska THC nezpůsobuje deficit, ale podmínky studie byly nastaveny tak, že došlo k pročištění organismu. Chybí hodnocení stavu dlouhodobého užívání bez vlivu abstinence, který by mohl výsledky změnit. Vliv akutní intoxikace THC na učení je dobře znám, ale vývojová citlivost na tento vliv nebyl dříve popsána, navzdory objevující se literatuře o psychofarmakologii dospívajících (Spear 2000).

Další studie zkoumala účinky extraktů z rostlin, které jsou bohaté buď na THC nebo CBD v úkolu DMTP (delayed-matching-to-place). Tento úkol zkoumá prostorovou paměť a tvorbu krátkodobé paměti u potkanů v Morrisově vodním bludišti (Fadda et al. 2004). Extrakty bohaté na Δ -9-THC zhoršily výkon ve zkoušce paměti v závislosti na dávce, ale nezávislým na zpoždění. Deficity se objevily při dávkách (2 až 5 mg/kg - i.p.) při zpoždění 30 sekund i 4 hodiny. I přes velké množství přítomného Δ -9-THC neměly extrakty bohaté na CBD žádný vliv na prostorovou paměť nebo krátkodobou paměť, a to ani při dávkách až 50 mg/kg. Během souběžného podávání extraktů bohatých na Δ -9-THC a CBD, CBD nezvrátila paměťové deficity, ani katalepsii způsobenou Δ -9-THC. Podle této studie můžeme soudit, že prostorová a krátkodobá paměť není citlivá na CBD, a že potenciace a antagonismus deficitů prostorové paměti způsobený Δ -9-THC závisí na poměru mezi CBD a Δ -9-THC.

Kromě Morrisova vodního bludiště, se obvykle k výzkumu prostorové paměti používá radiální bludiště (Hayakawa et al. 2007; Luine et al. 1996; Egashira et al. 2002). Skládá se ze středové části ve tvaru kruhu a k ní je připojeno několik ramen, nejčastěji 8. Během testování pracovní paměti je na konci umístěna potrava a úspěšný výsledek je, když potkan navštíví každé rameno pouze jednou. Při testování dlouhodobé paměti jsou zvířata trénována na přítomnost potravy v určitých ramenech a hodnotí se jestli tyto ramena navštívila a kolikrát chybovala (Kesner et al. 1994; Cohen & Eichenbaum 1993). Znázornění modelu najdete na obr. 8.



Obr. 8: Osmiramenné radiální bludiště, vpravo varianta pro dlouhodobou paměť, vlevo varianta pro krátkodobou paměť (Cohen & Eichenbaum 1993)

Hayakawa et al. (2007) testovali potkany zda kanabidiol moduluje farmakologické účinky Δ -9-THC na pohybovou aktivitu, imobilizaci podobnou katalepsií, rektální teplotu a prostorovou paměť v radiálním bludišti s osmi rameny. Kromě toho měřili hladinu exprese kanabinoidního receptoru CB1 ve striatu, mozkové kůře, hipokampu a hypotalamu. Testovaná zvířata dostala různou dávku Δ -9-THC (1, 3, 6 a 10 mg/kg), různou dávku kanabidiolu (1, 3, 10, 25 a 50 mg/kg) a různou kombinaci těchto dávek. Jakákoliv dávka Δ -9-THC vyvolala hypoaktivitu, imobilizaci podobnou katalepsií a podchlazení závislé na dávce. Kromě toho Δ -9-THC (1, 3 a 6 mg/kg) v závislosti na dávce narušila prostorovou paměť v osmiramenném radiálním bludišti. Podání samotného kanabidiolu (1, 3, 10, 25 a 50 mg/kg) nezpůsobilo imobilizaci, neovlivňovalo pohybovou aktivitu, rektální teplotu ani prostorovou paměť. Vyšší dávky (10 až 50 mg/kg) však zhoršila farmakologické účinky nižší dávky Δ -9-THC (1 mg/kg), jako je hypoaktivita, hypotermie a narušení prostorové paměti. Kromě toho kanabidiol (50 mg/kg) s Δ -9-THC (1 mg/kg) zvyšoval hladinu exprese receptoru CB1 v hipokampu a hypotalamu. Na základě této studie můžeme soudit, že kanabidiol, látka, která je přítomná v rostlinném konopí, může potencovat farmakologické účinky Δ -9-THC prostřednictvím mechanismu závislého na receptoru CB1.

Existuje hypotéza, že THC narušuje kognitivní funkce pro dlouhodobý úspěch, konkrétně ovlivňuje ochotu vyvinout kognitivní úsilí pro větší odměnu, a že CBD může toto rozhodnutí zmírnit. Samci potkanů (Long-evans, PND 29) dostávali souběžně extrakty THC a CBD. Testovaná zvířata byla vystavena úloze na kognitivní úsilí vyžadující pozornost, měla na výběr 2 cesty a v závislosti na složitosti byla i velikost odměny. Výzkumníci zjistili, že THC snížil výběr těžší cesty, aniž by došlo ke zhoršení zvířat je přesně dokončit. Je pozoruhodné, že toto snížení korelovalo s hustotou receptoru CB1 v mediální prefrontální kůře. Společné podávání 1:1 CBD:THC mírně zmírnilo škodlivé účinky THC u „líných“ potkanů (Silveira 2017).

3.4 Neurotoxické účinky THC

Existuje jen málo důkazů o tom, že by konopí zhoršovalo pracovní výkon nebo vedlo k „amotivačnímu syndromu“ (Abood & Martin 1992). Studie Scallet et al. (1987) za použití morfometrické metody zkoumala neurotoxické účinky THC. Potkanům po dobu 90 dnů orálně aplikovali 10 až 60 mg/kg/den THC nebo vehikula. Následně 7 měsíců po poslední dávce za pomoci elektronové mikrofotografie zkoumali dopady chronického užívání THC na anatomickou integritu hipokampu. Výsledky ukázaly změnu struktury a statisticky významné snížení průměrného objemu neuronů a jejich jader odebraných z hipokampální oblasti CA3 potkanů dostávajících nejvyšší dávky THC. Také bylo prokázáno 44 % snížení počtu synapsí na jednotku objemu. Skupině potkanů dostávající dávku 10 až 20 mg/kg/den byla po 2 měsících po poslední dávce provedena Golgiho impregnační studie. Výsledky odhalily snížení dendritické délky pyramidových neuronů CA3, přestože struktura a synaptická hustota byla beze změn. Zde popsané změny hipokampu mohou představovat morfologický základ změn v chování po chronické expozici marihuany.

Avšak existují důkazy o opačném jevu. Potkanům byl podáván syntetický kanabinoid WIN55,212-2 dvakrát denně (2 mg/kg) a vedl ke zjevnému zvýšení hustoty buněk hipokampálních granulí a prodloužení dendritické délky v zóně CA3. V možná nejvíce zátěžovém testu ze všech bylo potkanům aplikováno THC pět dní každý týden po dobu dvou let a v mozku nebyly pozorovány žádné histopatologické změny (Chan et al. 1996).

Byl popsán jev, při kterém se přežití kultivovaných kortikálních neuronů snižuje, a to s dvojnásobným počtem mrtvých buněk za 2 hodiny po expozici 5 mg/kg THC, než tomu bylo v kontrolních kulturách. Toxické účinky THC byly také hlášeny v kultivovaných hipokampálních neuronech, které vykazovaly 50 % mrtvých buněk, a to 2 hodiny po expozici 10 mg/kg THC. Účinky THC byly doprovázeny uvolněním cytochromu c, aktivací fragmentace kaspázy-3 a DNA, což svědčí o **apoptotickém mechanismu** (sled biochemických procesů, který vede k změnám vzhledu buňky) (Downer et al. 2001).

I když je možné prokázat neurotoxické účinky na mozkové struktury po vystavení neuronů vysokým koncentracím kanabinoidů in vitro, existuje málo důkazů o jakémkoli významném poškození nervů in vivo, a to i po podání farmakologicky relevantních dávek těchto látek. Ovšem pokud dojde k poškození mozkové struktury, tak tyto změny doprovází i změny chování jedince, které jsou nevratné a znemožňují jeho začlenění do běžného života ostatních potkanů (Chan et al. 1998).

3.5 Závislost na THC

Po mnoho let se konopí nepovažovalo za návykovou drogu, protože po zastavení užívání se neprojevovali žádné abstinenci účinky, ani se nepodařilo vycvičit potkany k samovolnému podávání drogy, které by naznačovalo závislost. Tyto postoje byly změněny po studii American Psychiatric Association (1994), která problém užívání definuje spíše jako „závislost na látce“ a „zneužívání návykových látek“ než „závislost“. Skupina vědců Aceto et al. (1996) navodila a popsala syndrom abstinenci chování u potkanů zprostředkovaný rimonabantem. Potkanům podávali dávky THC v rozmezí od 0,5 do 4,0 mg/kg/den po dobu čtyř dnů. Tento syndrom zahrnoval škrábání, otírání obličeje, olizování, ořesy (jako u mokrých psů), klenuté záda a ptózu (pokles očního víčka). Stejně příznaky jsou vidět u potkanů, kteří podstoupili abstinenci po vysazení opiátů. Rimonabantem vyvolané abstinenci příznaky po 2 týdnech aplikace kanabinoidu HU-120 u potkanů, bylo doprovázeno výrazným zvýšením uvolňování hormonu kortikotropin v amygdale, což je stejný výsledek jako u zvířat podstupujících abstinenci po heroínu (Rodríguez de Fonseca et al. 1997). Dalším způsobem, jak demonstrovat závislost na látce u potkanů, je test preferenčního místa, ve kterém má potkan na výběr z několika místností, přičemž v jedné z nich jim bylo k dispozici THC (2 a 4 mg/kg). Zvířata vykazovali zvýšený zájem o místnost, ve které dostávali THC. Pro srovnání zájem zvířat byl ekvivalentní dávce kokainu 5 mg/kg, morfinu 4 mg/kg a odměny ve formě potravy. V dalším testu, kde potkani měli možnost výběru mezi všemi místnostmi najednou, vykazovali zvýšený zájem o místnost, kde dostávali THC v dávce 1 mg/kg. Dávka ve výši 10 mg/kg kokainu přebila preferenci potkana z místnosti s THC na tu s kokainem (Lepore et al. 1995). Tato data jasně ukazují, že podávání kanabinoidů vede k adaptivním změnám v mozku, z nichž některé jsou podobné těm, které se pozorují u jiných drogových závislostí.

Ovšem jiná studie se snažila vyvinout model samopodávání WIN55,212-2 u adolescentních potkanů, aby bylo možné posoudit míru vyhledávání drogy a zároveň otestovat dlouhodobé účinky na kognitivní funkce hodnocené v úkolu Delay-Match-to-Sample a prostorového rozpoznávání. Dospívající samici potkanů si snadno sami podávali WIN ve 2-hodinových nebo 6-hodinových relacích denně, ale při 6-hodinovém přístupu se neprojevila eskalace příjmu. Po 21 dnech abstinence u potkanů došlo k výraznému hledání WIN (tj. Inkubace touhy). Kognitivní testování proběhlo v dospělosti bez užívání drog. Jak 2-hodinové, tak 6-hodinové skupiny vykazovaly významně lepší výkon pracovní paměti ve srovnání s kontrolními skupinami, které dostávali sacharózu. Výkon byl spojen se změnou exprese proteinů regulujících GABAergní a glutamaterickou signalizaci v prefrontální kůře (Kirschmann et al. 2017). Samostatně podávaný WIN nevyvolal akutní ani chronické účinky na krátkodobou paměť, i přestože v dřívější literatuře jsou zmínky o akutním deficitu krátkodobé paměti po podání THC, které se zotavily abstinencí (Heyser et al. 1993; Hampson & Deadwyler 1999; Cha et al. 2006)

3.6 Syntetické a rostlinné THC

Způsob aplikace a forma THC by mohla ovlivnit způsob působení v centrální nervové soustavě. Studie Niyuhireho et al. (2007) je první, která hodnotí uchovávání a vybavování paměti u potkanů, jež jsou vystaveny buď inhalovanému kouři marihuany, nebo jim byla podána injekce primární psychoaktivní složky Δ 9-THC. Přímé srovnání účinků syntetického Δ 9-THC a kouře marihuany je důležité z toho důvodu, že kromě Δ 9-THC jsou v rostlinném konopí i jiné složky marihuany, a ty mohou změnit farmakologický profil Δ 9-THC, stejně jako způsob podání (Russo & Guy 2006).

Studie prokázala, že vystavení kouři marihuany, stejně jako Δ 9-THC před tréninkem zhoršilo schopnost potkanů naučit se a zapamatovat si pozici skryté platformy v behaviorálním testu Morisova vodního bludiště. Tato studie také prokázala, že dávka kouře marihuany, která narušila učení a paměť, neměla žádný vliv na vliv sensorimotoriku nebo motivaci k dokončení úkolu. Tento výsledek poukazuje na to, že funkce kanabinoidních receptorů zprostředkovávajících učení a paměť je ovlivněna mnohem nižší dávkou, než která negativně ovlivní motoriku nebo motivaci. Výrazné zhoršení uchování si nově získané informace prokázalo také mnoho předchozích studií zkoumajících vliv působení Δ 9-THC a jeho schopnosti narušit pracovní paměť v řadě úkolů, například v behaviorálním testu T-bludiště (Nava et al. 2000), osmiramenném radiálním bludišti (Lichtman & Martin 1996) nebo v předchozích úkolech ve vodním bludišti (Fadda et al. 2004). Výsledky ukázaly, že uchovávání a vybavování si vzpomínek bylo narušeno podobnými dávkami marihuany i syntetického Δ 9-THC. Nicméně vybavení dobře zavedených (dlouhodobých) vzpomínek zůstalo bez deficitů po aplikaci Δ 9-THC i kouřem marihuany (da Silva & Takahashi 2002).

Způsob podání konopných látek ovlivňuje křivku distribuce THC, která souvisí s psychoaktivními účinky konopí. Pryor et al. (1977) uvedli, že perorální podání THC v sezamovém oleji produkovalo maximální plazmatické hladiny THC v krvi 2–3 hodiny po podání nakrmeným potkanům a 8 hodin po podání potkanům nalačno. Konstantně nízké hladiny THC v krvi nemusí být dostatečné k vyvolání psychoaktivních změn v mozku. Na druhé straně bylo hlášeno, že podání pouze 0,15 mg/kg THC intravenózně změnilo chování

během akutní intoxikace a způsobilo změny neurochemických procesů u potkanů (Spano et al. 2007). Je zřejmé, že způsob podání THC je důležitým faktorem, který je třeba vzít v úvahu při vývojových studiích konopných látek. Edwards & Zhao (2008) se ve své studii zaměřili na změny chování dospělých potkanů, když jim v preadolescentním věku bylo orálně podáno THC. 22. den po narození (22 PND) byla potkanům orálně podána dávka v rozmezí od 1 mg/kg THC do 5 mg/kg THC v sezamovém oleji. Změny chování se pozorovaly v pasivním a aktivním testu. V pasivním testu se pohybovalo okolí potkana a sledovala se reakce potkana, zatímco v aktivním testu byl potkan vybízen k činnosti a sledovala se schopnost učit se a paměť. Další test, ve kterém byla použita dávka 2 mg/kg THC podaná intravenózně výrazně snížila lokomotorickou aktivitu u preadolescentů (Harte 2007). Zatímco Schramm-Sapyta et al. (2007) při intravenózním podání stejné dávky (2 mg/kg) dospělým potkanům pozoroval zvýšenou lokomotorickou aktivitu. Výsledky neprokázaly žádné změny chování dospělých jedinců v pasivní ani aktivní části testu. Zajímavé je, že mírné změny chování v procesu učení byly pozorovány mezi pohlavími, kde při intoxikaci 5 mg/kg THC vykazovali samci lepší výsledky než samice potkanů. Podle výsledků této studie můžeme předpokládat, že konstantně nízké hladiny THC v krvi, které nepůsobí psychoaktivně, nemají žádný negativní dopad na funkce a objemy mozkových struktur. Tato studie přispívá k faktu, že forma orálního podávání THC se využívá v lékařství u pacientů trpících nevolností po léčbě rakoviny k nabrání hmotnosti, aniž by to ovlivnilo jejich kognitivní schopnosti.

4 Závěr

Tato literární rešerše se zabývá účinky Δ -9-THC na kognitivní schopnosti laboratorních potkanů. Základem pro pochopení vlivu Δ -9-THC bylo zaměření na endokanabinoidní systém, který sestává z četných receptorů nacházejících se v celém těle, a také látek – endokanabinoidů – které se vážou na jeho receptory. Práce se zabývá především CB1 receptory, které se nacházejí v nervové soustavě. Tělo si vytváří vlastní endokanabinoidy, které zajišťují homeostázi a správnou funkci organismu prostřednictvím CB receptorů. Na tyto receptory se vážou i fytokanabinoidy, které jsou přítomné v rostlinném konopí.

Aplikace nejznámějšího fytokanabinoidu - Δ -9-Tetrahydrokanabinol- je spojena se zhoršením kognitivních funkcí, které přetrvávají i několik dní, proto se práce zaměřila na způsob, jakým Δ -9-THC ovlivňuje výkon laboratorních potkanů. Nejčastěji pozorovaným efektem působení kanabinoidů v rámci neurofyzologie bylo narušení synaptického přenosu, který vedl ke změně v kognitivních a behaviorálních projevech. Podle většiny výsledků Δ -9-THC poškozuje zejména tvorbu krátkodobé paměti. Princip tvorby paměti na fyziologické úrovni je založen na vzniku nových synaptických spojení, kanabinoidy inhibují výdej neurotransmiterů, a tím zabraňují posílení synaptické plasticity, což narušuje tvorbu paměťových stop. Podle výsledků studií kanabinoidy narušují vytvoření nové paměťové stopy, ale vybavení informace z dlouhodobé paměti zůstává neporušené. Hipokampus je důležitou oblastí mozku, zodpovědnou za zpracování paměťových stop, především lokalita CA3 – CA1. V této mozkové oblasti je vysoká hustota kanabinoidního receptoru CB 1, a proto působení kanabinoidů významně narušuje jeho činnost. Mozeček a bazální ganglia též obsahují vysokou hustotu kanabinoidního receptoru CB1. Studie zkoumající vliv Δ -9-THC na tyto mozkové struktury prokázali, že vysoké dávky mohou snížit lokomotorickou aktivitu, způsobit inhibici pohybu a katalepsii u laboratorních potkanů. Naopak nízké dávky mohou podporovat pohybovou aktivitu. Bylo prokázáno, že receptory CB 1 jsou obsaženy ve všech oblastech mozkové kůry, proto aplikace Δ -9-THC ovlivňuje motivaci a chuť vyvinou kognitivní úsilí. Studie prokázali, že laboratorní potkani měli nižší bod zlomu v testu s progresivní obtížností, a také si raději zvolili lehčí úkol, aniž by byla narušena jejich schopnost dokončit těžší úkol za větší odměnu ve formě potravy. Kromě negativních účinků Δ -9-THC na mozkové struktury, jsou zde i pozitivní. Hypotalamus obsahuje receptory CB 1, vazba fytokanabinoidů v této oblasti způsobí zvýšenou chuť k jídlu a to i u zvířa, která se právě nasytila. Tohoto působení se dnes využívá především v terapeutické léčbě pacientů trpících nechutenstvím během léčby AIDS. Většina účinků Δ -9-THC jsou přechodné a do 3 dnů obvykle odezní, deficit způsobený akutním podáním konopí lze zvrátit podáním antagonisty kanabinoidního receptoru CB 1, rominabantem (SR141716A), což dokazuje, že způsobený stav je zapříčiněn vazbou Δ -9-THC na CB 1 receptor.

Výsledky týkající se vzniku závislosti na Δ -9-THC prokazují jistou spojitost mezi Δ -9-THC a opiáty. V amygdale laboratorních potkanů výzkumníci objevili stejný hormon, který se zde objevuje při abstinenci po heroinu. Také test preference místnosti ukázal, že zvířata dala přednost té místnosti, ve které jim byl nabídnut Δ -9-THC. Ovšem některé studie naznačují, že kromě reverzibilních účinků, může působení Δ -9-THC mít i neurotoxické účinky, které jsou ireverzibilní. Ovšem studie neurotoxických účinků Δ -9-THC se neshodují. Aplikace vysokých dávek Δ -9-THC po dobu 90 dnů způsobila výrazné snížení objemu hipokampu, amygdaly, bílé

hmoty a snížení počtu synapsí na jednotku objemu v preparátu hipokampu laboratorních potkanů. Další studie však za stejných podmínek neprokázala žádný vliv na chování zvířete.

Studie se často neshodují z důvodu odlišných podmínek a rozdílů v působení syntetického a rostlinného Δ -9-THC. Z dostupných studií vyplývá, že množství látky, kombinace látek, způsob podání látky a především věk prvního užití jsou rozhodujícím faktorem, zda jsou účinky reverzibilní či ireverzibilní. Většina studií prokazuje, že Δ -9-THC silněji působí na adolescentní potkany z důvodu větší hustoty CB 1 receptorů, které v období vývoje podporují prořezávání synaptických spojení bílou hmotou a podporují učení. Aplikace Δ -9-THC v období adolescence může narušit vývoj důležitých mozkových struktur a tím narušit jejich správnou funkci, která přetrvává i v dospělosti. Zatímto podání Δ -9-THC dospělým jedincům nezpůsobilo neurotoxicitu v jakékoliv dávce a veškeré účinky Δ -9-THC po akutním podání byly do 3 dnů reverzibilní.

Ačkoli je tato práce literární rešerší, je základem pro budoucí praktické výzkumy týkající se tohoto tématu. Nejednoznačnost studií prováděných na laboratorních potkanech dokazují, že je třeba dalšího zkoumání v působení Δ -9-THC i s kombinací dalších látek pro lepší pochopení působení konopných látek. Výše shrnuté poznatky je možné využít pro další praktické výzkumy ohledně působení syntetických a rostlinných kanabinoidů a zjištění jakou roli přesně hraje endokanabinoidní systém.

5 Literatura

- Aboud ME, Martin BR. 1992. Neurobiology of marijuana abuse. [Review]. Trends Pharmacol Sci; **13**: 201-6.
- Aceto MD, Scates SM, Lowe JA. 1996. Dependence on Δ^9 -tetrahydrocannabinol: studies on precipitated and abrupt withdrawal. J Pharmacol Exp Ther; **278**: 1290-5.
- Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, Widman M, Gillespie H, Hollister L. 1986. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. Pharmacological reviews 38:21-43.
- Alger BE, Pitler TA. 1995. Retrograde signaling at GABAA-receptor synapses in the mammalian CNS. [Review]. Trends Neurosci; **18**: 333-40.
- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association.
- Annual Report on the State of the Drugs Problem in the European Union and Norway. 2005. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
- Armentano P. 2015. Klinické využití konopí a kanabinoidů: Aktualizovaná edice pro Českou republiku. Pacientský spolek KOPAC, Praha.
- Baddeley A. 1995. Working memory. In Gazzaniga, M. S. (ed.). The cognitive neurosciences, Stručný přehled současného poznání pracovní paměti. Cambridge, MA: MIT Press, s.755–764
- Bartsch T, Schönfeld R, Müller FJ, Alfke K, Leplow B, J A, G D, Koch JM. 2010. Focal lesions of human hippocampal. Science (80-.) 328, 1412–1416. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1188160>.
- Bava S, Jacobus J, Mahmood O, Yang TT, Tapert, SF. 2010. Neurocognitive correlates of white matter quality in adolescent substance users. Brain Cogn. 72, 347–354. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.012>
- Beal JA, Olson R, Laubenstein L. 1995. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. J Pain Symptom Manage; **10**: 89±97.
- Bercht CAL, Robert JJChL, Küppers FJEM, Salemink CA. 1973. L -(+)-Isoleucine Betaine In Cannabis seeds. Psychochemistry; **12**:2457–2459.
- Berridge KC, Robinson TE. 2003. Parsing reward. Trends eurosci. **26**:507–513. [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00233-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00233-9)
- Booth M. 2004. *Konopí: dějiny*. Přeložila Jaroslava KOČOVÁ. Praha: BB art.
- Brenneisen R. 1996. Cannabis sativa – Aktuelle Pharmakologie ond Klinik. Jahrbuch des Europäischen Collegiums für Bewußtseinsstudien; **1995**:191–178
- Cajal SR. 1911. Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres. Maloine (Paris) **2**:891-942.
- Carlini EA, Sewell RA, Ranganathan M, Radhakrishnan R, Williams A, Skosnik PD, Pittman B, Ranganathan M, D'Souza DC. 2004. The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) on humans: human studies. Toxicon 44:461-467.
- Cohen NJ, Eichenbaum H. 1993. Memory, Amnesia, and the Hippocampal System. MIT Press.
- Colombo G, Agabio R, Diaz G. 1998. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR141716. Life Sci; **63**: PL113±7.

- Crean RD, Crane NA, Mason BJ. 2011. An Evidence-Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions. *Journal of Addiction Medicine* 5:1-8.
- da Silva GE, Takahashi RN. 2002. SR 141716A prevents delta 9-tetrahydrocannabinol-induced spatial learning deficit in a Morris-type water maze in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:321-325.
- Dar MS. 2000. Cerebellar CB1 receptor mediation of Δ 9-THC-induced motor incoordination and its potentiation by ethanol and modulation by the cerebellar adenosinergic A1 receptor in the mouse. *Brain Research* 864:186-194.
- Darmani NA, Sewell RA, Ranganathan M, Radhakrishnan R, Williams A, Skosnik PD, Pittman B, Ranganathan M, D'Souza DC. 2005. Methods Evaluating Cannabinoid and Endocannabinoid Effects on Gastrointestinal Functions: human studies. *Marijuana and Cannabinoid Research* 259:169-189.
- Deadwyler SA, Hampson RE, Bennett BA, Edwards TA, Mu J, Pacheto MA, Ward SJ, Childers SR. 1993. *Receptors and Channels* 1:121-134.
- de Castell S, Jenson J, Larios H. 2015. Gaming Experience and Spatial Learning in a Virtual Morris Water Maze. *Journal For Virtual Worlds Research* 8.
- DeLisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, Majcher M, Brown K, Bappal A, Ardekani BA. 2006. A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct. J.* 3, 17. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7517-3-17>.
- Deutsch DG, Chin SA. 1993 "Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist". *Biochemical Pharmacology.* 46 (5): 791–6. doi:10.1016/0006-2952(93)90486-G. PMID 8373432
- Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L. 2001. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*; 410: 822±5.
- Dixon WE. 1899. The pharmacology of cannabis indica. *BMJ*; 2: 1354-7.
- Dow-Edwards D, Zhao N. 2008. Oral THC produces minimal behavioral alterations in preadolescent rats. *Neurotoxicology and Teratology. United States*; 30:385-389
- Downer E, Boland B, Fogarty M. 2001. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurones via activation of the CB1 receptor. *Neuroreport*; 12: 3973-8.
- Egashira N, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M. 2002. Intracerebral microinjections of Δ 9-tetrahydrocannabinol: search for the impairment of spatial memory in the eight-arm radial maze in rats. *Brain Research* 952:239-245.
- Ellgren M, Artmann A, Tkalych O, Gupta A, Hansen HS, Devi LA, Hurd YL. 2008. Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *Eur. Neuropsychopharmacol*; 18, 826–834.
- Elphick MR, Egertová M. 2001. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. [Review]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 356: 381-408.
- ElSohly MA, Slade D. 2005. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*; 78: 539–548.
- Fadda P, Robinson L, Fratta W, Pertwee RG, Riedel G. 2004. Differential effects of THC- or CBD-rich cannabis extracts on working memory in rats. *Neuropharmacology* 47:1170-1179.

- Filbey FM, Aslan S, Calhoun VD, Spence JS, Damaraju E, Caprihan A, Segall J. 2014. Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 16913–16918. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1415297111>.
- Fride E, Ginzburg Y, Breuer A. 2001. Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. *Eur J Pharmacol*; **419**: 207±14.
- Gable RS, Turk RF, Forney RB. 2004. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction* **99**:686-696.
- Gessa GL, Melis M, Muntoni AL, Diana M. 1998. Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *European Journal of Pharmacology* 341:39-44.
- Gilman JM, Kuster JK, Lee S, Lee MJ, Kim BW, Makris N, van der Kouwe A, Blood AJ, Breiter HC. 2014. Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and amygdala abnormalities in young adult recreational users. *J. Neurosci.* 34, 5529–5538. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4745-13.2014>.
- Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM. 1999. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci*; **2**: 358-63.
- Goleman D. 1995. *Emoční inteligence*. Bantam Books, New York.
- Green J. *Cannabis*. New York: Thunder's Mouth Press, 2002.
- Green B, Kavanagh D, Young R. 2003. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug and Alcohol Review* 22:453-460.
- Greenberg HS, Werness SAS, Pugh JE. 1994. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther*; **55**: 324±8.
- Grotenhermen F. 2004. Cannabinoids for therapeutic use. *Designing systems to increase efficacy and reliability. American Journal of Drug Delivery.* **2**:229–240.
- Grotenhermen F. 2009. *Konopí jako lék: praktický rádce k využívání konopí a dronabinolu v medicíně*. Fontána, Olomouc.
- Hall W, Solowij N. 1998. Adverse effects of cannabis. *The Lancet* 352:1611-1616.
- Hampson RE, Deadwyler SA. 1999. CANNABINOIDS, HIPPOCAMPAL FUNCTION AND MEMORY. *ElrcvierscicnoclDC. PrintedialboUSA* **65**:715-723
- Hampson RE, Jarrard LE, Deadwyler SA. 1999. Effects of ibotenate hippocampal and extrahippocampal destruction on delayed-match and -nonmatch-to-sample behavior in rats. *J.Neurosci.* 19.
- Hampson AJ, Bornheim LM, Scanziani M, Yost CS, Gray AT, Hansen BM, Leonoudakis DJ, Bickler PE. 1998. *J.Neurochem.* **70**:671-676.
- Hampson RE, Mu J, Kirby MT, Zhuang S-Y, Deadwyler SA. 1998. *Soc.Neurosci.Abstr.* **24**:1245.
- Han CJ, Pierre-Louis J, Scheff A, Robinson JK. 2000. A performance-dependent adjustment of the retention interval in a delayed non-matching-to-position paradigm differentiates effects of amnesic drugs in rats. *European Journal of Pharmacology* **403**:87-93.
- Han CJ, Robinson JK. 2001. Cannabinoid modulation of time estimation in the rat. *Behav Neurosci*; **115**: 243-6.
- Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, Duan T, Xu L, Georges F, Koehl M, Abrous ND, Mendizabal-Zubiaga J, Grandes P, Liz Q, Bai G, Wnag W, Xiong L, Ren W, Marsicano

- G, Zhang X. 2012. Acute Cannabinoids Impair Working Memory through Astroglial CB1 Receptor Modulation of Hippocampal LTD. **148**: 1039–1050.
- Harte LC, Dow-Edwards D. 2007. Sex differences in the locomotion-depressing effects of tetrahydrocannabinol during adolescence. *College Prob. Drug Depend*; p. 57
- Hayakawa K, Mishima K, Hazekawa M, Sano K, Irie K, Orito K, Egawa T, Kitamura Y, Uchida N, Nishimura R, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M. 2007. Cannabidiol potentiates pharmacological effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol via CB(1) receptor-dependent mechanism. *Brain Res.* 2008 Jan 10;1188:157-64. doi: 10.1016/j.brainres.2007.09.090. Epub. Oct 12. PMID: 18021759.
- Hebb DO. 1949. *The organization of behavior*. New York: Wiley.
- Herer J. 1998. *The Emperor Wears No Clothes* [online]. [cit. 2006-16-11]. Dostupné z: <http://www.jackherer.com/chapters.html>.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. 1990. Cannabinoid receptor localization in brain. *Neurobiology* 87:1932-1936.
- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, DE Costa BR, Rice KC. 1991. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J. Neurosci.* **11**: 563-583.
- Heyser CJ, Hampson RE, Deadwyler SA. 1993. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* January, **264** (1) 294-307
- Hicks RE, Gualtieri CT, Mayo JP Jr, Perez-Reyes M. 1984. Cannabis, atropine, and temporal Huestis M. 1999. Pharmacokinetics of THC in Inhaled and Oral Preparations. *Marihuana and Medicine*:105-116. Humana Press, Totowa, NJ.
- Cha YM, White AM, Kuhn CM, Wilson WA, Swartzwelder HS. 2006. Differential effects of delta9-THC on learning in adolescent and adult rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*; **83**:448–455
- Chan PC, Sills RC, Braun AG. 1996. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol*; **30**:109-17.
- Chan GCK, Hinds TR, Impey S. 1998. Hippocampal neurotoxicity of delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Neurosci*; **18**: 5322-32.
- Isaac JT, Ashby MC, McBain CJ. 2007. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron* 54, 859–871.
- Iversen LL. 2000. *The science of marijuana*. Oxford University Press, New York
- Janischewsky. 1924. Cannabis ruderalis. *Proceedings Satarov*; **2**:15–15.
- Jenkins AJ, Cone EJ, Karch SB, ed. *Drug Abuse Handbook*. 1997. Pharmacokinetics of specific drug – Marijuana. Boca Raton, Fla.:CRC Press LLC; s. 204–207.
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. 2010. Monitoring the Future: National Results on Adolescent Drug Use. Overview of Key Findings, 2009. NIH Publication No. 10–7583. National Institutes of Health. Retrieved from. <http://eric.ed.gov/?id=ED514371>
- Kesner RP, Chiba AA, Jackson-Smith P. 1994. Rats do show primacy and recency effects in memory for lists of spatial locations: A reply to Gaffan 22:214-218.
- Kirby MT, Mu J, Deadwyler SA, Hampson RE. 1997. Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Soc. Neurosci. Abstr.* **23**:1480

- Kirschmann, E., Pollock, M., Nagarajan, V. et al. 2017. Effects of Adolescent Cannabinoid Self-Administration in Rats on Addiction-Related Behaviors and Working Memory. *Neuropsychopharmacol* 42, 989–1000. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.178>
- Králíček, P. 2002. Úvod do speciální neurofyzologie. 2. vyd. Praha: Karolinum. 230 s. ISBN 80-246-0350-0. s. 217-.
- Krejčí Z, Šantavý F. 1955. Izolace dalších z listí indického konopí *Cannabis sativa* L. *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis*. **6**:59–66.
- Kreuz DS, Axelrod J. 1973. Delta-9-THC: Localization in body fat. *Science*; **179**:391–393.
- Kreitzer AC, Regehr WG. 2001. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron*; **29**:717-27.
- Lafourcade M, Elezgarai I, Mato S, Bakiri Y, Grandes P, Manzoni OJ. 2007. Molecular components and functions of the endocannabinoid system in mouse prefrontal cortex. *PLoS One* 2, e709.
- Lebel C, Beaulieu C. 2011. Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *J. Neurosci.* 31, 10937–10947. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011>.
- Lemberger L, Weiss JL, Watanabe AM, Galanter IM, Wyatt RJ, Cardon PV. 1972. Delta-9-Tetrahydrocannabinol. *New England Journal of Medicine* 286:685-688.
- Lenz RA, Wagner JJ, Alger BE. 1998. N- and L-type calcium channel involvement in depolarization-induced suppression of inhibition in rat hippocampal CA1 cells. *J Physiol*; **512**:61-73.
- Lepore M, Vorel SR, Lowinson J. 1995. Conditioned place preference induced by Δ 9-tetrahydrocannabinol: comparison with cocaine, morphine and food reward. *Life Sci*; **56**: 2073-80.
- Li F a Tsien JZ. 2009. Memory and the NMDA receptors. *N Engl J Med*; **361**: 302-303.
- Lichtman AH, Martin BR. 1996. Δ 9-Tetrahydrocannabinol impairs spatial memory through a cannabinoid receptor mechanism. *Psychopharmacol.* **126**:125-131.
- Luine V, Martinez C, Villegas M, Magariños AM, McEwen BS. 1996. Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiology & Behavior* **59**:27-32.
- Mackie K. 2006. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *International Journal of Obesity* 30:S19-S23.
- Mackie K, Hille B. 1992. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc.Nat1.Acad.Sci.U.S.A.* **89**:3825-3829.
- Maejima T, Hashimoto K, Yoshida T. 2001. Presynaptic inhibition caused by retrograde signal from metabotropic glutamate to cannabinoid receptors. *Neuron*; **31**:463-75.
- Mander L, Liu H-W. 2010. *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*, 1st. Elsevier Science.
- Manno JE, Kiplinger GF, Haine SE. 1970 Comparative effects of smoking marihuana or placebo on human motor and mental performance. *Clin Pharmacol Ther*; **11**: 808±15.
- Mansbach RS, Rovetti CC, Winston EN, Lowe JA. 1996. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A on the behavior of pigeons and rats. *Psychopharmacology* 124:315-322.
- McGaugh JL. 2002. Memory consolidation and the amygdala, a system perspective. *Trends in Neurosciences*; **25**: 456-462.

- McGilveray J. 2005. Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Research and Management*; **10**:15A–22A.
- Mechoulam R, Fride E. 2001. Physiology. A hunger for cannabinoids. [Review]. *Nature*; **410**: 763, 765.
- Minichiello L. 2009. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nature Reviews Neuroscience*; **10**: 182-194
- Miovský M. 2008. *Konopí a konopné drogy: adiktologické kompendium*. Praha: Grada.
- Mu J, Zhuang S-Y, Kirby MT, Hampson RE, Deadwyler SA. 1997. *Soc.Neurosci.Abstr.* **23**:1480.
- Mysliveček J. 2003. *Základy neurověd*. Praha: Triton.
- Nadel L, Moscovitch M. 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology* **7**:217-227.
- Näf M. 2004. Pharmacokinetics and analgesic potency of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Luzern: Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät Universität Basel.
- Nava F, Carta G, Battasi AM, Gessa GL. 2000. D(2) dopamine receptors enable delta(9)-tetrahydrocannabinol induced memory impairment and reduction of hippocampal extracellular acetylcholine concentration. *Br J Pharmacol* **130**:1201-1210.
- Niyuhire F, Varvel SA, Martin BR, Lichtman AH. 2007. Exposure to marijuana smoke impairs memory retrieval in mice. Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23298-0613
- Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, et al. 1980. Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutic.* **28**:409–416.
- Ollivéro BM, Garcia JB, Calafat AF, eds. *Monografía Cannabis*. 2000. Toxicología del cannabis. Palma de Mallorca: Adicciones: s. 169–174.
- Orel M, Procházka R. 2017. *Vyšetření a výzkum mozku: pro psychology, pedagogy a další nelékařské obory*. Praha, Grada.
- Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R, Wood PK, Lynskey MT, Heath AC, Agrawal A. 2015. Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. *JAMA Psychiatry* **63**:130, 1–8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1054>.
- Parsons RG, Gafford GM, Baruch DE, Riedner BA, Helmstetter FJ. 2006. Long-term stability of far memory depends on the synthesis of protein but not mRNA in the amygdala. *Eur J Neuroscience*; **23**: 1853-1859.
- Pedanius D. 2000. *De Materia Medica*. Johannesburg: IBIDIS Press.
- Pertwee RG. 1999. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. [Review]. *Curr Med Chem*; **6**:635-64.
- Pitler TA, Alger BE. 1994. Depolarization-induced suppression of GABAergic inhibition in rat hippocampal pyramidal cells: G protein involvement in a presynaptic mechanism. *Neuron*; **13**:1447-55.
- Pomahacova B, Van der Kooy F, Verpoorte R, Galanter IM, Wyatt RJ, Cardon PV. 2009. Cannabis smoke condensate III: The cannabinoid content of vaporised Cannabis sativa. *Inhalation Toxicology* **21**:1108-1112.

- Pryor GT, Hussain S, Mitoma C. 1977. Influence of fasting on the absorption and effects of delta9-tetrahydrocannabinol after oral administration in sesame oil *Pharmacol. Biochem. Behav*; **6**:241-331
- Rätsch Ch. 1994. *Konopí léčebný prostředek v dějinách lidstva*. Brno: Datel.
- Reece WO. 2011. *Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat*. Grada, Praha.
- Rinaldi-Carmona M et al. 1994. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Letters* 350:240-244.
- RodríguezdeFonseca F, Del Arco I, Martín-Calderón JL 1998. Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. [Review]. *Neurobiol Dis.* **5**: 483-501.
- RodríguezdeFonseca F, Carrera MR, Navarro M. 1997. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*; 276: 2050±4.
- Rocchetti M, Crescini A, Borgwardt S, Caverzasi E, Politi P, Atakan Z, Fusar-Poli, P. 2013. Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **67**, 483–492. <http://dx.doi.org/10.1111/pcn.12085>.
- Rubino T, Prini P, Piscitelli F, Zamberletti E, Trusel M, Melis M, Sgheddu C, Ligresti A, Tonini R, Di Marzo V, Parolaro D. 2015. Adolescent exposure to THC in female rats disrupts developmental changes in the prefrontal cortex. *Neurobiology of Disease.* **73**:60-69.
- Rudy JW. 2008. *The neurobiology of learning and memory*. Sinauer Associates, Inc. MA, USA.
- Russo E, Guy GW. 2006. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* **66**:234-246.
- Sañudo-Peña MC, Tsou K, Walker JM. 1999. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci*; 65: 703±13.
- Santucci V, Storme JJ, Soubrie P. 1996. Arousal-enhancing properties of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A in rats as assessed by electroencephalographic spectral and sleep-waking cycle analysis. *Life Sci.* **58**: PL103±10.
- Seeman P. 1999. Images in neuroscience. Brain development, X: pruning during development. *Am J Psychiatry*; **156**(2):168.
- Sewell RA, Schnakenberg A, Elander J, Radhakrishnan R, Williams A, Skosnik PD, Pittman B, Ranganathan M, D'Souza DC. 2013. Acute effects of THC on time perception in frequent and infrequent cannabis users: a review of self-reported cannabis effects. *Psychopharmacology* 226:401-413.
- Scallet AC, Uemura E, Andrews A. 1987. Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain Res*; **436**: 193±8.
- Schacht JP, Hutchison KE, Filbey FM. 2012. Associations between cannabinoid receptor-1 (CNR1) variation and hippocampus and amygdala volumes in heavy cannabis users. *Neuropsychopharmacology* 37, 2368–2376. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2012.92>.
- Schlicker E, Kathmann M. 2001. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. [Review]. *Trends Pharmacol Sci*; **22**: 565±72.
- Schneider M, Koch M. 2003. Chronic pubertal but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology* ;**28**:1760–9.

- Schramm-Sapyta NL, Cha YM, Chaudhry S, Wilson WA, Swartzwelder HS, Kuhn CM. 2007. Differential anxiogenic, aversive, and locomotor effects of THC in adolescent and adult rats *Psychopharmacology*; **19**:67-877
- Sidney S, Crown P, Dornbush R, Feldstein S, Fink M, Skosnik PD, Pittman B, Ranganathan M, D'Souza DC. 2002. Cardiovascular Consequences of Marijuana Use: human studies. *The Journal of Clinical Pharmacology* 42:64S-70S.
- Silveira MM, Adams WK, Morena M, Hill MN, Winstanley CA. 2017. Δ 9-Tetrahydrocannabinol decreases willingness to exert cognitive effort in male rats. *J Psychiatry Neurosci.* **42**(2):131-138. doi:10.1503/jpn.150363
- Small E, Beckstead HD, Chan A. 1978. The Evolution of Cannabinoid Phenotypes in Cannabis. *Economic Botany*; **29**:218–232.
- Solowij N. 1998. Cannabis and cognitive functioning. Cambridge: Cambridge University Press.
- Spano MS, Ellgren M, Wang X, Hurd YL. 2007. Prenatal cannabis exposure increases heroin seeking with allostatic changes in limbic enkephalin systems in adulthood *Biol. Psychiatry*; **61**:554-563
- Spear LP. 2000. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev*; **24**(4):417–63.
- Sqjire LR, Cave CB. 1991. Hippocampus. 1269-271.
- Sullivan JM. 2000. Cellular and molecular mechanisms underlying learning and memory impairments produced by cannabinoids. *Learn. Mem.* 7:132–139.
- Staubli U, Rogers G, Lynch G. 1994. Facilitation of glutamate receptors enhances memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **91**: 777-781.
- Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. 1997. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature.* **388**:773-778.
- Sternberg RJ. 2002. Kognitivní psychologie. Praha: Portál.
- Stiglick A, Kalant H. 1982. *Psychopharmacology*.(Berl). 77: 117-123.
- Stiglick A, Kalant H. 1985. *Psychopharmacology*.(Berl). 85: 436-439.
- Špaldon E. 1986. Rostlinná výroba. Praha: SZN Praha, 1986.
- Unschuld PU. 1986. *Medicine in China: A History of Pharmaceutics*. Los Angeles: University of California Press.
- Van Laere K, Goffin K, Casteels C, Dupont P, Mortelmans L, de Hoon J, Bormans G. 2008. Gender-dependent increases with healthy aging of the human cerebral cannabinoid-type 1 receptor binding using [(18)F]MK-9470 PET. *Neuroimaging*; **39**:1533–1541.
- Varma N, Carlson GC, Ledent C. 2001. Metabotropic glutamate receptors drive the endocannabinoid system in hippocampus. *J Neurosci*; **21**: RC188-93.
- Volavka J, Crown P, Dornbush R, Feldstein S, Fink M, Skosnik PD, Pittman B, Ranganathan M, D'Souza DC. 1973. EEG, heart rate and mood change (?high?) after Cannabis: human studies. *Psychopharmacologia* **32**:11-25.
- Taura F, Morimoto S, Shoyama Y, Mechoulam R. 1995. First direct evidence for the mechanism of delta(1)-tetrahydrocannabinolic acid biosynthesis. *Journal of the American Chemical Society.* **117**:9766–9767.
- Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM. 1998. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* **83**:393-411.

- Twitchell W, Brown S, Mackie K. 1997. J.Neurophysiol. **78**:43-50.
- Williams CM, Kirkham TC. 1999. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. Psychopharmacology (Berl); **143**: 315±7.
- Wilson RI, Nicoll RA. 2001. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. Nature; **410**:588-92.
- Wise LE, Thorpe AJ, Lichtman AH. 2009. Hippocampal CB1 Receptors Mediate the Memory Impairing Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. Neuropsychopharmacology 34:2072-2080.
- World Drug Report 2004 [online]. United Nations, 2004. Dostupne z: http://www.unodc.org/unodc/world_drug_report.html.