Role of the Cannabinoid System in the Limbic System

Maryam Azimi[1], Parastoo Barati Dowom[2, 3], Khadijeh Abdal[4], Marzieh Darvishi[1, 2*]

[1]Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[2]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[3]Department of Physiology, Faculty of Sciences, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran
[4]Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Dental Faculty, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Article Info:

Received: **3 Jan 2017** ***Revised:*** **13 May 2017** ***Accepted:*** **3 Oct 2017**

ABSTRACT

Introduction: The limbic system plays an important role in neural mechanisms related to emotion and memory. Hallucinogenic drugs are a factor affecting the functioning of this system and interfering with its nervous system regulation. Recent studies on adolescent users of hallucinogenic drugs, such as marijuana, have shown some degree of behavioral and emotional disorders. Cannabinoids, compounds forming marijuana, acting via its receptors throughout the brain. ***Conclusion:*** These ligands bind to their receptors in parts of the limbic system (the amygdala, prefrontal cortex, hippocampus, thalamus and hypothalamus) and lead to changes in the expression of neurotransmitters and neural pathways in the brain. These alterations influence emotional behavior.

Key words:

1. Prefrontal Cortex
2. Hippocampus
3. Thalamus

***Corresponding Author:** Marzieh Darvishi

E-mail: *Marzidarvish@yahoo.com*

نقش کانابینوئید سیستم در سیستم لیمبیک

مریم عظیمی[۱]، پرستو براتی دوم[۲،۳]، خدیجه ابدال[۴]، مرضیه درویشی[۱،۲*]

[۱]گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
[۲]مرکزتحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران
[۳]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران
[۴]گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۱۴ دی ۱۳۹۵ **اصلاحیه:** ۲۲ شهریور ۱۳۹۶ **تاریخ پذیرش:** ۱۱ مهر ۱۳۹۶

چـــــکیده

مقدمه: سیستم لیمبیک نقش مهمی در مکانیسم‌های عصبی وابسته به احساسات و حافظه بازی می‌کند. داروهای توهم‌زا یکی از عوامل مؤثر بر این سیستم و تداخل در تنظیم سیستم عصبی آن است. مطالعات اخیر در نوجوانان مصرف‌کنندهٔ داروهای توهم‌زا همچون ماری جوانا درجاتی از اختلالات رفتاری و عاطفی را نشان داده است. ترکیبات تشکیل‌دهندهٔ ماری جوانا کانابینوئیدها می‌باشند که از طریق گیرنده‌هایشان در سراسر مغز عمل می‌کنند. ***نتیجه‌گیری:*** این لیگاندها به گیرنده‌های خود در بخش‌هایی از سیستم لیمبیک (آمیگدال، قشر جلوی مغز، هیپوکامپ، تالاموس و هیپوتالاموس) متصل می‌شوند و منجر به تغییرات در بیان انتقال‌دهنده‌های عصبی و مسیرهای عصبی در مغز می‌شوند. این تغییرات بر رفتارهای عاطفی تأثیر می‌گذارد.

کلید واژه‌ها:
۱. قشر جلوی مغز
۲. هیپوکامپ
۳. تالاموس

* **نویسنده مسئول:** مرضیه درویشی
آدرس الکترونیکی: *Marzidarvish@yahoo.com*

مقدمه

تحقیقات اخیر نشان داده که استفاده از ماری جوانا در انسان علاوه بر مسمومیت موجب اختلالات عملکردی چون نقص در حافظه و یادگیری، انعطاف‌پذیری ذهنی و توجه می‌گردد. این اثرات وابسته به ترکیباتی در ماری جوانا بود که تحت عنوان تتراهیدروکانابینول شناخته شد و با اتصال به گیرنده‌های کانابینوئید موجب القاء اثر خود در مغز شد. فعالسازی گیرنده‌های کانابینوئید آزادسازی انواع انتقال دهنده‌های عصبی را با تأثیر بر پروتئین‌های تنظیمی موجود در غشاء مهار می‌کند. جلوگیری از انتقال سیناپسی یا مهار گابا و همچنین اثر تحریکی بر گلوتامات در سال‌های اخیر شناسایی شده که البته لازم به تحقیق در این موارد می‌باشد.

همچنین اثر کانابینوئیدها بر فعالسازی گیرنده‌های متابوتروپیک نقش فیزیولوژیکی آن‌ها را توجیه می‌کند. برای مثال تاکنون ۸ نوع گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات شناسایی شده است که بر اساس تشابه توالی اسیدهای آمینه و مکانیسم انتقال سیگنال‌ها به سه گروه I، II و III تقسیم‌بندی می‌شوند. این گیرنده‌ها به صورت پیش‌سیناپسی یا پس‌سیناپسی قرار دارند و موجب آزادسازی گلوتامات و سایر ناقلین عصبی[1] می‌شوند. کانابینوئیدها با اتصال به گیرنده‌های خود موجب مهار تولید cAMP در سلول پیش‌سیناپسی شده و از این طریق می‌توانند با فعالسازی کانال‌های پتاسیمی و مهار ورود کلسیم به سلول عصبی منجر به هایپرپلاریزه شدن سلول و مهار آزادسازی فاکتورهایی چون مادهٔ P، (CGRP)[2] و گلوتامات گردند. همچنین کانابینوئیدها به طور مداوم باعث مهار تحریک سیناپسی ناشی از تقویت طولانی‌مدت می‌شوند (۳-۱).

انتقال کانابینوئیدها در مدارهای عصبی درگیر در پردازش احساسی و در یادآوری خاطرات برجسته و مهم و از بین رفتن حافظهٔ عاطفی و تغییر اطلاعات ورودی مربوط به حافظه و یادگیری مشاهده شده است. دو منطقهٔ قسمت جلویی پیشانی (PFC)[3] و هستهٔ قاعده‌ای جانبی آمیگدال (BLA)[4]، نقش مهمی در عملکرد عاطفی دارند و حاوی سطوح بالایی از گیرندهٔ کانابینوئید می‌باشند. علاوه بر این، هر دو منطقه اختلالات عمیق در اختلالات عصبی مانند اعتیاد و اسکیزوفرنی را نشان می‌دهند. شواهد قابل توجهی نشان داده شده است که انتقال کانابینوئید با عملکرد دوپامین (DA)[5] در ارتباط است، یک سیستم انتقال دهندهٔ عصبی که از تعامل دو رفتار اعتیادآور و اختلال روانی از جمله اسکیزوفرنی نقش دارند. در این مقاله به بررسی کانابینوئید سیستم، اثر آن بر سلول‌های عصبی و نواحی مختلف بافت عصبی و در نهایت نقش آن بر فعالیت عصبی می‌پردازیم (۵، ۴).

کانابینوئیدها در مغز

۱- کانابینوئیدهای اگزوژنوس

مهم‌ترین ترکیبات گیاهی که تحت عنوان کانابینوئید شناخته شده است، عصارهٔ گیاه کانابیس ساتیوا[6] می‌باشد که یک تتراهیدروکانابینول (THC)[7] می‌باشد. ترکیب THC رزین چسبنده‌ای است که قابلیت حل در آب را ندارد. دود ناشی از این ترکیب در استفاده کننده‌هایی که به صورت تجربی مورد مطالعه قرار گرفتند موجب درصدی از توهم می‌شود. کانابیس به صورت خوراکی در ترکیب با چربی‌های غذایی و یا مخلوط با ترکیبات روغنی دارویی نیز وارد بدن می‌شود ولی جذب آن دیرتر و به صورت متفاوت انجام می‌شود. تمام این ترکیبات به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های CB1 عمل می‌کنند که فقط در مغز بیان می‌شود. نوع دیگری از گیرنده‌های کانابینوئید CB2 است که در بافت‌های محیطی بیان می‌گردد و اغلب نیز در بافت مربوط به سیستم ایمنی مشاهده می‌شود. بررسی‌ها نشان داده که THC در روی بعضی از گیرنده‌های CB2 نیز اثر خود را اعمال می‌کند. گیرنده‌های کانابینوئید هر دو G پروتئین‌هایی هستند که عملکرد آن‌ها وابسته به فعالیت آدنیلات سیکلاز می‌باشد. داروهایی شناسایی شده که دارای اثر مهارکنندگی بر گیرنده‌های CB هستند که از آن جمله ریمونابنت[8] است که جهت بررسی کانابینوئیدها در سیستم عصبی مرکزی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸-۶).

۲- کانابینوئیدهای اندوژنوس

بعد از بررسی‌هایی که در زمینهٔ گیرنده‌های کانابینوئید انجام گرفت مطالعات نشان داد که لیگاند این گیرنده‌ها به صورت طبیعی در مغز بسیاری از پستانداران وجود دارد. علاوه بر آن یافته‌ها حاکی از این امر می‌باشد که این ترکیبات در مناطق عصبی دخیل در پردازش عاطفی اطلاعات، مانند هستهٔ قاعده‌ای جانبی آمیگدال، قشر جلو مغزی و VTA[9] چگالی نسبتاً بالایی دارد. به طور طبیعی کانابینوئیدهای اندوژنوس شامل ۲-آراشیدونویل گلیسرین (2-AG)[10] و آناندامید می‌باشد که عملکرد خود را از طریق مکانیسم فیزیولوژی عصبی اعمال می‌کند (۹). بنابراین، در حالی که 2-AG به‌عنوان یک بخش با عملکرد بالا و انتقال‌دهندهٔ رتروگراد شناخته شدهٔ آناندامید اثرات سیناپسی کندتری در انتقال رتروگراد نشان می‌دهند. در هر دو مورد، درک متعارف از عملکرد پیام‌رسانی[11] کانابینوئید به این ترتیب است که این ترکیب از عناصر عصبی پس از سیناپسی آزاد شده و با یک روش رتروگراد بر روی پایانه‌های پیش‌سیناپسی انتقال یافته و ممکن است عملکرد تحریکی یا مهاری داشته باشد. تنظیم سیناپسی رتروگراد از طریق سیستم پیام‌رسانی کانابینوئید در فعالیت سیناپسی افسردگی کوتاه‌مدت و تحریک یا مهار پیام‌رسانی مدارهای نورونی خاص شناخته شده است (۱۱، ۱۰). در BLA، گیرندهٔ CB1 در درجهٔ اول در نورون‌های واسطه‌ای مهاری گابا موضعی قرار دارند، اما در هستهٔ

[1] Neurotransmitter
[2] Calcitonin gene related peptide
[3] Prefrontal cortex
[4] Basolateral nucleus amygdala
[5] Dopamine
[6] Cannabis sativa
[7] Tetrahydrocannabinol
[8] Rimonabant
[9] Ventral tegmental area
[10] 2-arachidonoylglycerol
[11] Signaling

مرکزی مجاور وجود ندارد. در این مورد، فعال شدن گیرنده‌های CB1 در BLA با کاهش مهار نورون‌های واسطه‌ای باعث افزایش فعالیت BLA و انتقال فیبرهای عصبی می‌گردد و به این ترتیب منجر به اثرات تعدیلی در نواحی دریافت‌کنندهٔ اطلاعات مانند PFC می‌شود. در مقابل، فعالسازی گیرنده‌های CB1 مرتبط با تحریک پیش‌سیناپسی، مانند پایانه‌های گلوتامات، ممکن است باعث تولید اثر پس‌سیناپسی مهاری گردد و بسته به مدار خاص عصبی تحت بررسی قرار می‌گیرد. در هر دو مورد، در حال حاضر شواهد نقش عملکردی پیام‌رسانی کانابینوئید را به‌عنوان تعدیل‌کنندهٔ خروجی عصبی غیرمستقیم از طریق عملکرد عناصر پیش‌سیناپسی مطرح می‌سازد که در درجهٔ اول مربوط به مهار خروجی عصبی می‌باشد (۱۳، ۱۲).

پراکندگی گیرنده‌های کانابینوئید در سیستم عصبی مرکزی

به‌منظور بررسی تراکم گیرنده‌های کانابینوئید در مغز مطالعات اولیه روی مغز موش صحرایی انجام شد. در سال ۱۹۹۱ از رادیو ایزوتوپ [H3]CP-55 که با میل بالا به گیرندهٔ CB1 اتصال پیدا می‌کرد استفاده کردند. در مواردی دیگر از روش‌های ایمنوهیستوشیمی جهت شناسایی این گیرنده‌ها به کار بردند. بررسی‌ها نشان داد که این گیرنده‌ها در آکسون‌ها و پایانه‌های عصبی قرار دارند و در جسم سلولی و دندریت نورون‌ها دیده نمی‌شوند. همچنین یافته‌هایی نیز حاکی از این امر می‌باشد که این گیرنده‌ها در نورون‌های پس‌سیناپسی بیشتر از پیش‌سیناپسی دیده می‌شوند که این داده‌ها با نقش آن‌ها در ترشح ناقلین عصبی همخوانی دارد (۱۶-۱۴). در مقایسهٔ نواحی مختلف مغز نشان داده شده که تراکم گیرنده‌های CB1 در نواحی پیشانی مغز، آمیگدال و مخچه بیشتر است. در بررسی دیگر تراکم این گیرنده‌ها در سیستم لیمبیک[12] به‌خصوص در هیپوتالاموس و قشر سینگولیت به میزان بالا مشاهده شده است.

هیپوکامپ نیز تراکم بالایی از این گیرنده را نشان می‌دهد. در حالی که نواحی ساقهٔ مغز فاقد این گیرنده می‌باشند و این دلیلی بر کاهش سمّیت این نواحی در اثر استفاده از دوزهای بالای کانابیس می‌باشد (۱۸، ۱۷).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۸ انجام شد که نشان داد توزیع گیرنده‌های CB1 با حضور آنزیم هیدرولاز آمیدی اسیدچرب در ارتباط است. در نواحی که این گیرنده تراکم بالایی دارد آنزیم نیز به میزان بالا قابل شناسایی است طوری که در مخچه، هیپوکامپ و قشر جدید مغز در اتصالات آکسونی در سلول‌های پس‌سیناپسی غلظت بالایی از این آنزیم وجود دارد (۱۹). در سال ۱۹۹۱ نیز تجمع گیرنده‌های کانابینوئید را در نواحی قشری، هسته‌های قاعده‌ای و مخچه تأیید کردند و ارتباط این گیرنده‌ها را با رفتارهای حرکتی و شناختی مورد مطالعه قرار دادند (۲۰)-(جدول ۱).

اثر کانابینوئید بر سلول عصبی

به علت حضور گیرنده‌های کانابینوئید در نواحی پیش‌سیناپسی، این ترکیبات می‌توانند در تنظیم بیان انتقال دهنده‌های عصبی مؤثر باشند. در مطالعه‌ای که Schlicker در سال ۲۰۰۱ به‌منظور بررسی مکانیسم‌های تنظیمی کانابینوئیدها انجام داد بیان کرد که THC اثر مهارکنندگی بر ترشح انتقال دهنده‌های عصبی متفاوت دارد برای مثال موجب مهار استیل کولین می‌گردد (۲۱). انتقال دهنده‌های عصبی درگیر شامل ال-گلوتامات، گابا، نورآدرنالین، دوپامین و استیل‌کولین می‌باشد. نقش سلولی در روند مهار انتقال دهنده‌های عصبی ناشناخته می‌باشد ولی یافته‌هایی به دست آمده که نشان می‌دهد جریان کلسیم توسط کانال‌های نوع N در این امر مؤثر است. علاوه بر آن اثر مهاری گیرندهٔ فعال CB1 بر آدنیلات سیکلاز باعث کاهش فسفریلاسیون نوع A کانال‌های پتاسیمی به وسیلهٔ آنزیم

جدول ۱- پراکندگی گیرنده‌های کانابینوئید در سیستم عصبی مرکزی.

نواحی مغز	گیرندهٔ کانابینوئید	زیر گروه‌ها
پیاز بویایی	CB1	نوارهای بویایی -سلول‌های عصبی لایهٔ میترال و گرانولار -لایه‌های مشبک داخلی و خارجی -رابط قدامی
قشر بویایی	CB1	قشر انتورینال (قشر بویایی اولیه) -قشر بویایی ثانویه
مغز قدامی (قشر جدید)	CB1	در لایه‌های اول تا ششم قشر و در لوب‌های فرونتال -پریتال -تمپورال -خلف اسپلنیوم جسم پینه‌ای -سینگولیت
مغز قدامی (پره‌فرونتال)	CB1	لوب فرونتال و پره‌فرونتال
هیپوکامپ	CB1	نواحی CA1، سابیکولوم و CA3
مخچه	CB1	-
آمیگدال	CB1	در تمام هسته‌های آمیگدال به صورت اشعه‌هایی پراکنده دیده می‌شود
تالاموس	CB1	در تمام هسته‌های تالاموس به صورت پراکنده دیده می‌شود
هیپوتالاموس	CB1	در تمام هسته‌های هیپوتالاموس به صورت پراکنده دیده می‌شود
نخاع	CB1	در شاخ قدامی سگمان‌های گردنی نخاع دیده می‌شود

[12] Limbic system

پروتئین کیناز A وابسته به cAMP می‌شود (۲۲).

علاوه بر این یافته‌ها حاکی از این امر است که بعضی انتقال دهنده‌های عصبی می‌توانند باعث کاتالیز ترکیبات اندوژنوس کانابینوئید گردد برای مثال گلوتامات موجب افزایش تولید 2-AG می‌شود در حالی که دوپامین موجب افزایش تولید آناندامید می‌شود و بر تولید 2-AG اثری ندارد. بررسی برش‌های مغزی در موش صحرایی نشان داده است که تحریک گلوتامات موجب افزایش 2-AG از طریق مسیر NMDA[13] می‌گردد که البته در ارتباط با آگونیست‌های کولینرژیک می‌باشد (۲۴، ۲۳).

ارتباط کانابینوئیدها با سیستم عصبی مرکزی (سیستم لیمبیک)

سیستم لیمبیک ساختاری است که تمام مدارهای عصبی مربوط به رفتار هیجانی و احساسی و اعمال هدف‌دار را تحت کنترل دارد. سیستم لیمبیک شامل بخش‌های مختلفی از مغز و ساختارهای زیر قشر مغز می‌باشد که در عملکردهای متنوع از قبیل هیجانات، رفتار و حافظهٔ طولانی‌مدت درگیر است. ساختارهای مغز به وسیلهٔ سیستم لیمبیک به ساختارهای بویایی توصیف شده است. سیستم لیمبیک از ساختمان‌هایی تشکیل شده است که در نیمکره‌های مغزی و دیانسفالون قرار دارند. ساختمان‌های مربوطه در نیمکره‌های مغزی عبارتند از: لوب لیمبیک، شکنج دندانه‌ای، هستهٔ آمیگدال، منطقهٔ سپتال و نواحی مربوط به دیانسفالون شامل: هستهٔ قدامی تالاموس، هیپوتالاموس (به‌ویژه جسم پستانی)، اپی‌تالاموس، هستهٔ هابنولار، لوب لیمبیک خود شامل سه قسمت است: شکنج سینگولیت، هیپوکامپ، شکنج پاراهیپوکامپ (۲۷-۲۵).

۱- ارتباط با آمیگدال

آمیگدال منطقهٔ عصبی است که در پردازش اطلاعات عاطفی بیشتر از سایر قسمت‌ها درگیر می‌باشد و هر دو حافظه مربوط به پاداش و ترس را کنترل می‌کند. سطح بالایی از گیرندهٔ CB1 در منطقهٔ BLA آمیگدال و انتقال CB1 در BLA در تنظیم یادگیری و پردازش حافظه نقش دارند. شواهد نشان داده است که در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا پردازش عاطفی دچار بی‌نظمی شده و با فعالیت غیرطبیعی در درون آمیگدال همراه است (۲۹، ۲۸). به‌عنوان مثال، با اختلال در درک عاطفی همراه با تصاویری از چهرهٔ انسان طیف وسیعی از عبارات مربوط به احساسات را نشان می‌دهد که با پاسخ‌های بیش‌فعالی در منطقهٔ آمیگدال بیماران اسکیزوفرنی در ارتباط است. بررسی بیمار اسکیزوفرنی به طور قابل توجهی با کاهش حجم آمیگدال و مراحل خاص از روان در ارتباط است. کانابینوئیدهای هر دو اثرات مهاری و تحریکی در BLA دارند و این کار را از طریق CB1 و بسترهای گیرندهٔ CB1 ایجاد می‌کند. با این وجود، مکانیسم‌های دقیقی که به وسیلهٔ آن کانابینوئیدهای از فعالیت وابران‌های عصبی BLA کنترل می‌شوند مشخص نشده است (۳۱، ۳۰).

۲- ارتباط با PFC

تنظیم پیام‌رسانی کانابینوئید در PFC پستانداران به‌عنوان تنظیم‌کنندهٔ پردازش عاطفی و شکل‌گیری حافظه نشان داده شده است. قرار گرفتن در معرض عوامل استرس‌زا باعث افزایش سطح گیرندهٔ CB1 در PFC می‌شود و شواهد قابل توجهی به‌ویژه از بررسی پس از مرگ بافت‌های مغز بیماران اسکیزوفرنی به اختلال در پیام‌رسانی گیرندهٔ CB1 در مناطق PFC را نشان می‌دهد. فعالسازی مستقیم گیرندهٔ CB1 در PFC جوندگان می‌تواند در تشکیل خاطرات ترس با تحریک آستانهٔ پایین ایجاد کند. بنابراین، پاسخ به نشانهٔ بویایی با تحریک شوک پا به‌شدت در نورون‌های ثبت شده در PFC موش دیده می‌شود. نکتهٔ مهم، در فعالسازی گیرندهٔ CB1 در PFC به سبب اهمیت آن در وقایع احساسی و شکل‌گیری حافظه می‌باشد که به ورودی عملکردی از BLA به‌عنوان نورون PFC حافظهٔ عاطفی وابسته می‌باشد (۳۴-۳۲).

۳- ارتباط با هستهٔ VTA

کانابینوئیدها با تنظیم اثر بر گیرنده‌های CB1 در نواحی مزولیمبیک می‌تواند توانایی انگیزشی به این مواد را از پاداش به سمت گریز تغییر دهد و یا باعث القاء انگیزش پاداش با دوز زیر آستانه گردد، محل‌های اثر متفاوتی در مورد کانابینوئیدها در VTA مورد بررسی قرار گرفته است (۳۵).

در مطالعاتی خواص تحریکی مواد مخدر را از طریق گیرندهٔ مواد مخدر μ (MOR) در مقابل گیرندهٔ مواد مخدر κ (KOR) در VTA مورد بررسی قرار دادند. به‌عنوان مثال، در حالی که انتقال از طریق گیرنده‌های MOR انجام شود، این تحریک با فعالسازی غیرمستقیم نورون دوپامینرژیک همراه است در حالی که اثر از طریق گیرندهٔ KOR در VTA با مهار سلول‌های عصبی دوپامینرژیک در VTA مرتبط است (۳۶، ۳۷).

یافته نشان داده توانایی فعالسازی گیرندهٔ CB1 در PLC برای تغییر دوز مورفین برای ایجاد وابستگی به مکانیسم‌های پیام‌رسانی KOR در VTA ربط دارد. در مقابل، توانایی PLC در انسداد گیرندهٔ CB1 به سبب پاداش قوی با دوز پایین مورفین از طریق یک مکانیسم وابسته به MOR، در VTA انجام می‌شود. در حال حاضر، مکانیسم‌های دقیقی که فعالیت یا مهار گیرندهٔ CB1 در PFC را با فعالیت سیستم پاداش به مواد مخدر وابسته به MOR یا در مقابل مسیر گریز از پاداش با پیام‌رسانی KOR را توضیح دهد شناخته نشده است. هر دو پدیدهٔ رفتاری وابسته به پیام‌رسانی DAergic هستند، این احتمال وجود دارد که یک همگرایی انگیزشی از طریق بسترهای گیرندهٔ DA در VTA وجود دارد (۳۹-۳۷).

بررسی‌های محققین نشان داد که KOR در VTA همراه با نورون دوپامینرژیک در هستهٔ اکومبنس عمل می‌کند در حالی که گیرندهٔ MOR همراه با BLA عملکرد خود را نشان می‌دهد. ناحیهٔ NAC به‌عنوان واسطهٔ اثرات انگیزشی وابسته

[13] N-Methyl-D-aspartate

به دوپامینرژیک است، مانند عواملی که در ارتباط با نیکوتین می‌باشد. علاوه بر این، انتقال گیرندهٔ دوپامینرژیک در BLA به خواص پاداش مواد مخدر نسبت داده شده است. در این مورد، خواص بد و یا پاداش در ارتباط با مواد مخدر می‌تواند از طریق بسترهای وابسته به گیرندهٔ دوپامینرژیک و از طریق ارتباط آناتومی بدن انسان مجزا باشد (۴۰، ۳۹).

دریافت THC قادر به تنظیم دو جانبهٔ پردازش پاداش و فعالسازی رفتاری می‌باشد که در الگوی تحریک الکتریکی مغز در بخش میانی مغز پیشین اندازه‌گیری شد. در حالی که دوزهای پایین‌تر THC افزایش پردازش پاداش را نشان داد، دوزهای بالاتر باعث فعالیت پاداش می‌گردد. علاوه بر این، بدن توانایی تنظیم گیرنده‌های CB1 را برای پاسخ در برابر مواد غیرمخدر و محرک‌های طبیعی تقویت‌کنندهٔ پاداش مانند مواد غذایی را دارند. به‌عنوان مثال مهار انتقال CB1 می‌تواند خواص تقویت‌کننده‌های پاداش را در برابر محرک‌های طبیعی غذایی در نورون‌های NAC مختل کنند. از جمله شواهد کلی برای تنظیم CB1 با واسطهٔ گیرندهٔ پاداش؛ سیستم mesocorticolimbic است که می‌تواند پردازش انگیزشی مربوط به مواد مخدر را نشان دهد. توانایی پیام‌رسانی CB1 در پردازش پاداش با عمل با گیرندهٔ مواد مخدر در مسیرهای پاداش زیر قشر مغز انجام می‌شود و منجر به یادگیری پاداش‌های غیرطبیعی و حافظه در بیماران اسکیزوفرنی می‌شود (۴۲، ۴۱).

۴- ارتباط با هیپوکامپ

بررسی اثر کانابینوئید در موش صحرایی نشان داده که THC موجب اختلال در حافظهٔ کوتاه‌مدت می‌گردد. هیپوکامپ از جمله مناطقی در مغز می‌باشد که در عملکرد حافظه نقش دارد به طوری که مطالعات نشان داده برداشتن هیپوکامپ اثری مشابه به اثر داروهای آناندامید بر رفتار موش‌های صحرایی داشته است. داده‌های هیستولوژیک تراکم بالایی از گیرندهٔ CB1 را در نواحی مختلف هیپوکامپ نشان می‌دهد، این گیرنده به‌خصوص در انتهای سلول‌های عصبی گابارژیک که ترشح‌کنندهٔ نوروپپتید کوله سیستوکینین هستند بیشتر است. بخش انتهایی آکسون این سلول‌ها در نواحی CA1 و CA4 قرار دارد. شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ نیز این گیرنده را بیان می‌کند که با تراکم بالا در لایهٔ گرانولار و مولکولار دیده می‌شود. علاوه بر آن این گیرنده‌ها در انتهای آکسونی سلول‌های گلوتامینرژیک نیز به میزان اندک بیان می‌شود. مکانیسم‌هایی پلاستیسیتی سیناپتیک در هیپوکامپ بیشتر از سایر نواحی مغز به چشم می‌خورد (۴۴، ۴۳). به‌خصوص فعالیت‌های فیزیولوژیکی چون LTP[14] و یا LTD[15] که در روند حافظه و یادگیری درگیر هستند سلول‌های ترشح کنندهٔ گلوتامات را در هیپوکامپ تحت تأثیر قرار می‌دهند. تعدادی از یافته‌ها حاکی از این است که کانابینوئیدها باعث مهار القاء LTP و LTD می‌شوند. اگرچه فعالیت کانابینوئیدها باعث کاهش ترشح GABA از سلول‌های اینترنورون هیپوکامپ می‌شود و این اثر تحریکی بر سلول‌های هرمی دارد با این حال به نظر می‌رسد القاء کانابینوئید موجب کاهش ترشح گلوتامات می‌گردد (۴۵).

در مطالعات انجام شده نشان داده شد که گیرنده‌های کانابینوئید به صورت مستقیم موجب مهار مکانیسم پاسخگویی به ترمیم طولانی‌مدت سیناپسی نمی‌شوند ولی در عوض موجب مختل شدن LTP و LTD با کاهش ترشح پیش‌سیناپسی می‌گردند (۴۶).

همچنین کانابینوئیدها موجب مهار گیرندهٔ نوع N و P/Q کلسیم در سلول‌های کشت شده از هیپوکامپ موش صحرایی می‌شود. یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که بیشترین میزان نقش کانابینوئید بر تنظیم انتقال ناقلین عصبی می‌باشد (۴۷).

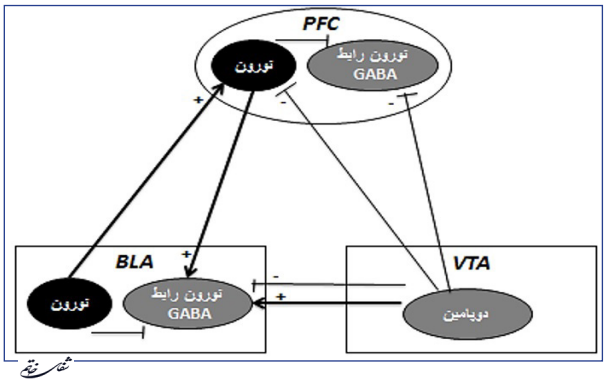
نقش اصلی پیام‌رسانی هیپوکامپ در استفاده از کانابینوئیدهایی چون ماری جوآنا بر مسیرهای فعالیت عصبی مزولیمبیک نشان داده عدم تنظیم گیرنده‌های کانابینوئید در مسیر ونترال هیپوکامپ به هستهٔ اکومبنس می‌تواند منجر به اختلالات رفتاری و ضد اجتماعی در افراد مصرف‌کننده شود (۴۸، ۴۷).

کانابینوئید -پردازش عاطفه و یادگیری (ارتباط متقابل با اجزاء سیستم لیمبیک)

به طور کلی بررسی‌های مختلف نشان داده که نواحی وابسته به سیستم لیمبیک همچون PFC، آمیگدال (هسته‌های BAL و LAT[16])، هیپوکامپ و VTA در روند عاطفه و یادگیری از طریق مسیرهای متفاوتی نقش دارند. این مسیرها از طریق برقراری ارتباط آوران و وابران‌های عصبی عمل می‌کنند. این نواحی علاوه بر رفتارهای احساسی بر خود سلول‌های عصبی نیز مؤثر هستند (۴۷).

هیپوکامپ یکی نواحی سیستم لیمبیک مغز می‌باشد که در یادگیری و حافظه نقش مهمی را بر عهده دارد. به علاوه نواحی CA1 و CA2 ورودی‌های کولینرژیک را از هستهٔ میانی سپتوم و نورون‌های موجود در بروکا دریافت می‌کند. بررسی‌ها نشان داده که هر دو نوع گیرندهٔ نیکوتینی و موسکارینی در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ وجود دارد. ناحیهٔ هیپوکامپ علاوه بر این با ورودی‌های دوپامینی ناحیهٔ VTA در ارتباط هستند. گیرنده‌های CB1 به تعداد بسیار بالایی در ناحیهٔ هیپوکامپ دیده می‌شود و از این رو اختلالات روانشناختی ناشی از کانابینوئیدها از طریق این گیرنده به مغز منتقل می‌گردد (۴۸).

هسته‌های BAL، فیبرهایی تحریکی گلوتامات را از PFC



تصویر ۱- تصویر شماتیک از عملکرد و ارتباط آناتومیک PFC، آمیگدال (هسته‌های BAL) و VTA.

[14] Long-term potentiation
[15] Long-term depression
[16] Lateral nuclei

دریافت و همچنین فیبرهایی نیز به این ناحیه می‌فرستند. تحریک الکتریکی هسته‌های BAL می‌تواند منجر به تحریک نورون‌های هرمی موجود در PFC گردد. علاوه بر آن تحریک PFC منجر به برانگیختگی نورون‌های رابط هسته‌های BAL می‌شود. علاوه بر این ورودی‌های آمیگدال برای ایجاد عواطف و انتقال ایمپالس عصبی به PFC نیاز است. همچنین نورون‌های دوپامینرژیک در هستهٔ VTA فیبرهایی به هر دو هسته‌های BAL و PFC می‌فرستند و علاوه بر آن دریافت می‌کنند. ورودی‌های دوپامینرژیک به هسته‌های BAL باعث تنظیم عصبی فرایند یادگیری در نورون‌های BAL می‌شود (۴۹).

بررسی‌ها نشان داده که پیام‌رسانی از طریق سیستم کانابینوئید مغزی در مجموعه‌های رفتاری، سیناپسی و پدیده‌های عصبی مرتبط با این فرایند و بروز اطلاعات عاطفی برجسته نقش دارد. تحقیقات و مطالعات علوم اعصاب با استفاده از مدل رفتاری و عصبی پردازش عاطفی و شکل‌گیری حافظه، مدارهای کاربردی مهم و مکانیزم‌های درگیر در تنظیم پردازش عاطفی با واسطهٔ CB1 را مورد بررسی قرار داده‌اند. در حال حاضر شواهد قابل توجهی در مورد تعاملات عملکردی بین گیرندهٔ کانابینوئید در لایه‌های درونی قشر مغز با نواحی دوپامینرژیک زیر قشر مغز و هستهٔ BLA وجود دارد (۵۱، ۵۰).

کانابینوئید در پردازش هیجانی، آموزش و حافظه در مسیر آمیگدال با قشر جلو مغز به‌عنوان یک میانجی در مسیر BLA به PFC عمل کرده است. به‌عنوان مثال، قرار گرفتن در معرض استرس حاد یا حوادث بد باعث تقویت طولانی‌مدت مدار BLA به PFC می‌گردد. سلول‌های عصبی بخش داخلی PFC در جوندگان الگوهای پاسخ در طول یادگیری مربوط به ترس، از طریق یک مسیر ورودی وابسته به BLA را عمل می‌کنند. از لحاظ تنظیم یادگیری هیجانی و پردازش حافظه در مسیر BLA به PFC از طریق سیستم کانابینوئید، آگونیست‌های مصنوعی گیرندهٔ CB1 می‌توانند افزایش پاسخ عصبی به ترس را با افزایش شدت تحریک عصبی و پتانسیل عمل نورون PFC بیان کنند (۵۳، ۵۲). در مقابل، کاهش انتقال CB1 با آنتاگونیست‌های گیرندهٔ CB1، توانایی سلول‌های عصبی PFC برای رمزگذاری پاسخ عصبی را به طور کامل مسدود کرده و به محرک پاسخ می‌دهد که برای اولین بار، تنظیم دو جهتهٔ حافظهٔ ترس با فعالسازی و یا حذف انتقال گیرندهٔ CB1 به طور مستقیم در PFC انجام می‌شود. این اثرات عصبی دو جهته می‌تواند به طور مشابه، نشان‌دهندهٔ رفتار باشد. با استفاده از روش‌های ایجاد ترس بویایی در بیداری در موش، فعالسازی گیرندهٔ CB1 داخل PFC به صورت مستقیم مورد بررسی قرار گرفت و افزایش آن با شدت حافظهٔ ترس احساسی نشان داده شده است که این کار با استفاده از محرک شوک پا با آستانهٔ پایین انجام شده است (۵۵، ۵۴). در مقابل، توقف گیرندهٔ CB1 در PFC باعث شکل‌گیری حافظهٔ ترس می‌شود. نکتهٔ مهم این است که اثر حسی یا فیزیولوژیکی آن، در حساسیت درد به تجربه تحریک شوک پا مربوط نمی‌شود.

در زمینهٔ شکل‌گیری حافظهٔ عاطفی در PFC و BLA مدار بسیار به هم پیوسته‌ای از اتصالات صعودی و نزولی نشان داده شده است. نورون‌ها در BLA توسط ورودی PFC تنظیم می‌شوند، با ورودی‌هایی از PFC توانایی مهار فعالیت نورون‌های خروجی‌های BLA و نورون‌های تحریکی BLA که از طریق مکانیزم وابسته به DA تحریک شده‌اند، تنظیم می‌گردد. علاوه بر این تجربهٔ عاطفی به‌شدت با شکل‌پذیری سیناپسی در امتداد مدار BLA به PFC تنظیم می‌گردد. از لحاظ تنظیم گیرندهٔ CB1 در BLA و PFC، هر دو منطقه، توزیع گسترده‌ای از گیرندهٔ CB1 را نشان می‌دهد که از انتشار گلوتامات از پایانه‌های پیش‌سیناپسی و γ-آمینوبوتیریک اسید (GABA) از نورون‌های واسطه‌ای مهاری منشاء می‌گیرد. بنابراین، کانابینوئیدهای در هر دو منطقه قادر به تعدیل فعالیت عصبی و اثرات ثانویه در مناطق هدف، از جمله مسیر مزولیمبیک دوپامینرژیک می‌باشد. تجویز دارو کانابینوئید سیستمیک نیز تحریک‌پذیری نورون PFC و ارسال پیام به نورون‌های دوپامینرژیک VTA را افزایش می‌دهد و به طور غیرمستقیم تحریک‌پذیری نورون VTA را با مهار نورون گابا در VTA افزایش می‌دهد (۵۷، ۵۶).

با توجه به روابط بین BLA و مناطق PFC، اثرات تنظیمی گیرندهٔ CB1 در BLA در کسب حافظهٔ ترس و تنظیم فعالیت عصبی ناحیهٔ دیستال پره لیمبیک که بخشی از PFC می‌باشد در موش مورد بررسی قرار گرفت. پس از فعالسازی دوطرفه و یا توقف گیرندهٔ CB1 داخل BLA باعث تقویت خاطرات ترس می‌گردد. در مقابل، اختلال در انتقال CB1 با آنتاگونیست گیرندهٔ CB1 به طور کامل تشکیل خاطرات ترس را که به واسطهٔ آستانهٔ پایینی از شوک ایجاد می‌شود مسدود می‌کند. همزمان، دوزهای مؤثر آگونیست‌های گیرندهٔ CB1-BLA و یا آنتاگونیست‌های آن قادر به کنترل دوطرفهٔ الگوهای فعالیت عصبی خود به خودی واحدهای عصبی جدا شده از PLC و ثبت داخل بدن بودند (۵۸).

سلول‌های عصبی PFC در ایجاد خاطرات ترس که ورودی‌هایی از BLA دریافت می‌کند و توانایی انتقال CB1 در PFC جهت تشکیل حافظهٔ عاطفی وابسته به ورودی عملکردی BLA را دارد، نقش دارد. شواهد بیشتر نیز به اهمیت نقش این مسیر در تنظیم کانابینوئید به واسطهٔ تشکیل حافظهٔ عاطفی می‌پردازد. اثرات وابسته به انتقال گلوکوکورتیکوئید در BLA در تنظیم پردازش حافظهٔ عاطفی و تعامل با بسترهای پیام‌رسانی مربوط به استرس نقش دارد. چنین یافته‌هایی نشان می‌دهد که پیام‌رسانی کانابینوئید در BLA در فعالسازی پاسخ استرسی از طریق محور هیپوتالاموس -هیپوفیز -آدرنال عمل می‌کند که بیشتر به نقش BLA در انتقال CB1 به‌عنوان یک جزء نظارتی مهم برای پردازش تجارب عاطفی درگیر می‌باشد (۶۰، ۵۹).

کانابینوئید تنظیم‌کنندهٔ پردازش پاداش

کانابینوئید و اعتیاد

اختلال در توانایی تشکیل حافظهٔ مناسب و یادگیری تطبیقی آن، به‌عنوان ویژگی‌های مهم روانشناختی عصبی در اسکیزوفرنی و اعتیاد شناسایی شده است. در هر دو مورد، بیماران ممکن است اختلال عاطفی نسبت به محرک‌های داخلی و خارجی نامناسب داشته باشند که منجر به شکل‌گیری حافظهٔ نابجا می‌گردد.

افراد وابسته به مواد، از جمله سوءمصرف مواد یا سایر اختلالات عصبی، محرک قوی و پاتولوژیک نسبت به مواد مخدر دارند که منجر به جستجوی اجباری مواد مخدر می‌گردد.

محرک‌های مواد مخدر، یا سایر داروهای مخدر و یا به طور طبیعی پپتیدهای مشتق شده از آن‌ها تقویت‌کننده و محرک شرطی یادگیری و حافظهٔ مربوط به پاداش در انسان و سایر حیوانات می‌باشند. رفتارهای پاداش مربوط به مواد مخدر و از طریق تنظیم CB1 و یا با واسطهٔ گیرنده‌ای از مناطق عصبی برای پردازش پاداش مواد مخدر مانند سیستم مزوکورتیکولیمبیک اتفاق می‌افتد (۶۱). در مدل‌های تکاملی موش، قرار گرفتن نوجوانان در معرض THC افزایش شدت دوپامینرژیک را در مزولیمبیک در بزرگسالی اولیه نشان می‌دهد. اثر THC ناشی از تنظیم پپتید انکفالین، در منطقهٔ سطحی هستهٔ اکومبنس دیده شده است. اعضای سیستم پیام‌رسانی مربوط به پروتئین کینازهای فعال‌کنندهٔ میتوز (MAPK)[17] همچون Raf-1[18]، MEK1[19]، JNK[20] و ERK[21] تنظیم‌کننده‌های اصلی عملکرد سلولی شامل: تکثیر، تمایز و بقاء می‌باشند. به‌خصوص MAPK/ERK1/2 نقش کلیدی در پلاستیسیتی و استفاده از داروهای مخدر مثل کانابینوئیدها بازی می‌کند. فعالیت این آبشار مولکولی در مجاورت حاد با THC در هسته‌های دمی و مخچه نشان داده شده است و این روند طی درمان مزمن با سازگاری همراه است. این واکنش در PFC و هیپوکامپ بعد از مجاورت با THC بالا بوده و این فرضیه را مطرح می‌کند که مدارهای عصبی متفاوتی در فازهای اولیه و ثانویه اعتیاد با کانابیس درگیر هستند. تکرار دریافت THC شامل مکانیسم سازگاری نوروفیزیولوژیکال در فیبرهای موازی مخچه -سیناپس سلول‌های پورکنژ که وابسته به فعالیت مسیرهای ERK هستند می‌باشد. این تناوب در عدم تنظیم پلاستیسیتی سیناپتیک بین فیبرها و سلول‌های پورکنژ باعث اختلال عملکرد مخچه می‌شود. از طرفی بررسی‌ها نشان داده که مصرف مزمن THC موجب افزایش بیان فاکتور عصبی BDNF[22] می‌گردد که منجر به افزایش تکثیر، رشد و بقاء سلول‌های عصبی می‌گردد. علاوه بر آن مصرف مزمن THC در دو جنس اثرات متفاوتی در مغز دارد که در جدول ۲ آمده است (۶۲، ۶۳).

کانابینوئید و اسکیزوفرنی

مقایسهٔ بین گروه‌های بیمار نشان می‌دهد که اثرات حاد کانابیس در مقابل اثرات درازمدت آن تفاوت جالبی از نظر اثرات احتمالی آن‌ها بر انتقال دوپامینرژیک دارد. تجزیه و تحلیل بافت مغز بیماران اسکیزوفرنی پس از مرگ افزایش گیرندهٔ CB1 را نشان داده است و اثرات خاص آن در اسکیزوفرنی زیر گروه پارانوئید مشهود است. در مقابل، یافته‌های بالینی اخیر به طور قابل توجهی کاهش ظرفیت سنتز دوپامینرژیک را در کاربران ماری جوانا نشان داده‌اند (۶۴).

افراد مبتلا به اسکیزوفرنی ممکن است احساس نامناسبی به حوادث یا محرک‌های محیط داشته باشند که افراد سالم آن را به‌عنوان عامل غیر محرک می‌دانند که در نهایت منجر به باورهای هذیانی و یا افکار روانی می‌گردد. علاوه بر این، استفاده از مواد مخدر یکی از عوامل آسیب‌شناسی روانی مربوط به اسکیزوفرنی می‌باشد. پیام‌رسانی از طریق سیستم کانابینوئید مغزی در مجموعه‌های رفتاری، سیناپسی و پدیده‌های عصبی مرتبط با این فرایند و بروز اطلاعات عاطفی برجسته نقش دارد. با این حال، شواهد به دست آمده از تحقیقات علوم اعصاب انسان به اهمیت تعامل کارکردی بین پیام‌رسانی کانابینوئید و انتقال از طریق سیستم دوپامین اشاره دارد و آن را یک نقطهٔ عطفی در درک اختلال کانابینوئید در اختلال انتقال دوپامینرژیک به‌عنوان یک ویژگی پاتولوژیک هسته‌های مغزی در بروز اعتیاد و اسکیزوفرنی می‌دانند (۶۵). در واقع، شواهد به نقش اختلال در مسیر پاداش‌های عصبی به‌عنوان ویژگی پاتولوژیک اسکیزوفرنی می‌پردازد. این شواهد نشان می‌دهد اختلال در هسته‌های مغزی باعث اسکیزوفرنی می‌شود که همراه با اختلال در پردازش عاطفی، تنفر، محرک عاطفی منفی و غیره می‌باشد. مدارک به دست آمده از بررسی‌های انسانی و حیوانی در مطالعات بالینی و مدل‌سازی به نقش کانابینوئید درافزایش آسیب‌پذیری رفتارهای اعتیادآور و آسیب‌شناسی روانی مربوط به اسکیزوفرنی اشاره دارد. از لحاظ توصیف اختلال پیام‌رسانی کانابینوئید در اختلالات مربوط به اسکیزوفرنی، شواهد قانع‌کننده نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض ماری جوانا، ارتباط مثبت با گرایش جنون مربوط به اسکیزوفرنی در اوایل دوران بلوغ دارد. بررسی انجام

جدول ۲- مقایسهٔ عملکردهای مختلف مغز در برابر مصرف طولانی‌مدت THC در دو جنس مختلف (۶۵).

زن	مرد
افزایش فعالیت CB1 در مادهٔ خاکستری مرکزی	افزایش فعالیت گیرندهٔ CB1 در مادهٔ خاکستری مرکزی
افزایش فعالیت گیرندهٔ CB1 در هیپوکامپ	افزایش فعالیت گیرندهٔ CB1 در هیپوکامپ
افزایش فعالیت گیرندهٔ CB1 در PFC	کاهش فعالیت گیرندهٔ CB1 در CA1 و جایروس دندانه‌ای
کاهش فعالیت NMAD و گلوتامات	کاهش حجم آمیگدال راست
کاهش تولید BDNF در هیپوکامپ	کاهش حجم راست

[17] Mitogen-activated protein kinase
[18] Ras proteins
[19] Mapk kinase
[20] C-jun N-terminal kinase
[21] Extracellular signal-regulated kinases
[22] Brain derived neurotrophic factor

شده در گروهی از سربازان ارتش سوئدی، ارتباط معنی‌داری بین سطوح قرار گرفتن در معرض مصرف کانابیس در نوجوانی و ظهور اسکیزوفرنی در طول ۱۵ سال نشان داده است (۶۸-۶۶). مقایسهٔ سوابق بالینی افراد اسکیزوفرنی نشان داد که در افرادی که از ماری جوانا استفاده کرده‌اند بیش از ۱۰ درصد احتمال بروز این اختلال بیشتر است، به این ترتیب می‌توان عنوان نمود که هنوز هم ماری جوانا یک عامل خطر نسبی برای اسکیزوفرنی یک نفر از هر چهار نفر می‌باشد و در مرحلهٔ بعد سایر مواد مخدر قرار دارند. محققین الگوی منحصر به فردی از آسیب‌شناسی روانی کاربران ماری جوانا توصیف کردند که با شروع حادتر علایم اسکیزوفرنی نسبت به افرادی که از این ماده مخدر استفاده نکرده‌اند مشخص شده است.

جالب است، این اختلالات با عوامل ژنتیکی مرتبط می‌باشند و پس از مواجههٔ حاد یا مزمن با مواد مخدر به طور مستقیم با سیستم کانابینوئید مغز در ارتباط هستند که مهم‌ترین این مواد حشیش می‌باشد که این تعامل را نشان داده است (۶۹).

علاوه بر ارتباط مستقیم بین قرار گرفتن در معرض ماری جوانا و علت اسکیزوفرنی، شواهد قابل توجهی اشاره به اختلال در نظم طبیعی مکانیسم کانابینوئیدهای داخلی به‌عنوان عامل مرتبط با اسکیزوفرنی نشان داده است. سطح آناندامید مایع مغزی نخاعی (CSF)، در بیماران اسکیزوفرنی به میزان قابل توجهی بالا است و با علایم روانپریشی همبستگی منفی دارد. تجزیه و تحلیل نمونهٔ بافت مغز از بیماران اسکیزوفرنی پس از مرگ نشان داد که سطوح AG-2، به طور قابل توجهی نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است و در مناطق مختلف عصبی از جمله مخچه، هیپوکامپ، PFC این امر دیده می‌شود. شواهد بیشتر حاکی از دخالت نقش خاص کانابینوئید در PFC در اختلال اسکیزوفرنی است که با مطالعات پس از مرگ نمونه‌های اسکیزوفرنی به دست آمده است. مطالعهٔ مهمی از تجزیه و تحلیل سطح تماس گیرندهٔ CB کانابینوئید و بیان mRNA در قشر جلو مغز خلفی -جانبی به دست آمد و مقایسهٔ بین جمعیتی از بیماران اسکیزوفرنی پارانوئید یا غیرپارانوئید با افراد سالم انجام شد (۷۰، ۷۱).

نتیجه‌گیری

شواهد به دست آمده در سال‌های اخیر وابستگی کانابینوئیدها را با مکانیسم‌های سیستم عصبی مرکزی و ایجاد اختلالات رفتاری نشان داده است. همراه با مهار گیرنده‌های کانابینوئید و تحریک آن‌ها در مصرف طولانی‌مدت کانابینوئیدها، تغییرات پیام‌رسانی درون سلولی همراه با آبشاری از بیان ژن‌ها رخ می‌دهد. مناطق هدف مولکولی در مصرف کانابینوئید به صورت مزمن متفاوت و وابسته به جنس و سن متغیر می‌باشد. در جنین در ماه‌های اول رشد به علت تقسیمات بالای سلولی استفاده از کانابینوئیدها همراه با نقص در رشد و بقاء خواهد بود. اثرات مولکولی و ژنتیکی مصرف کانابینوئید ترکیبی از عدم انعطاف‌پذیری سیناپسی، اختلال در ترمیم آکسونی و سلول عصبی می‌باشد و این خود دلیلی بر ایجاد نقص‌های ژنتیکی در استفاده از کانابینوئیدها در دوران بارداری می‌باشد و همانطور که اشاره شد، حشیش مخرب‌ترین اثر را خواهد داشت. استفاده از ماری جوانا در نوجوانان و ترک استفاده از آن به ترتیب، موجب ناهنجاری در ساختار آمیگدال و PFC می‌شود. در حالی که در درازمدت مصرف کانابیس باعث تغییرات زیرساختاری در اتصالات آکسونی در هیپوکامپ، جسم پینه و الیاف اتصالی می‌گردد (۷۴-۷۲).

منابع

1. Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010; 50: 295-322.

2. Wei D, Allsop S, Tye K, Piomelli DE. Ndocannabinoid signaling in the control of social behavior. Trends in Neurosciences. 2017; 40(7): 385-96.

3. Litim N, Morissette M, Paolo T. Metabotropic glutamate receptors as therapeutic targets in Parkinson's disease: an update from the last 5 years of research. Neuropharmacology. 2017; 115: 166-79.

4. Thomas J. Gould .Addiction and cognition. Addict Sci Clin Pract. 2010; 5(2): 4-14.

5. Laviolette SR. Grace AA. The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learning circuits: implications for schizophrenia and addiction. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. 2006; 63(14): 1597-613.

6. England L, Aagaard K, Bloch M, Conway K. Developmental toxicity of nicotine: a transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2017; 72:176-89.

7. Prenderville JA, Kelly AM, Downer EJ. The role of cannabinoids in adult neurogenesis. Br J Pharmacol. 2015; 172(16): 3950-63.

8. LichtmanAH, MartinBR. Delta9-tetrahydrocannabinol impairs spatial memory through a cannabinoid receptor mechanism. Psychopharmacology. 1996; 126: 125-31.

9. Landeld PW, Cadwallader LB, Vinsant S. Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9- tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. Brain Res. 1988; 443: 47-62.

10. Stella N, Piomelli D. Receptor-dependent formation of endogenous cannabinoids in cortical neurons. Eur J Pharmacol. 2001; 425: 189-96.

11. Pertwee, RG. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to

future drug discovery and development. Expert Opinion on Investigative Drugs. 2000; 9: 1553-71.

12. Maejima T, Hashimoto K, Yoshida T, Aiba A, Kano, M. Presynaptic inhibition caused by retrograde signal from metabotropic glutamate to cannabinoid receptors. Neuron. 2001; 31: 463-75.

13. Jerman JC, Brough SJ, Davis JB, Middlemiss DN, Smart D. The anandamide transport inhibitor AM404 is an agonist at the rat vanilloid receptor (VR1). British Journal of Pharmacology (Proceedings Supplement). 2000. 129: 73.

14. Klumpers F, Denys D, Kenemans JL, Grillon C, van der Aart J, Baas JM. Testing the effects of Delta9-THC and D-cycloserine on extinction of conditioned fear in humans. Journal of Psychopharmacology. 2012; 26(4): 471-8.

15. Iversen L. Cannabis and the brain. Brain. 2003; 126: 1252-70.

16. Nava F, Carta G, Colombo G, Gessa GL. Effects of chronic Delta (9)-tetrahydrocannabinol treatment on hippocampal extracellular acetylcholine concentration and alternation performance in the T-maze. Neuropharmacology. 2001; 41: 392-9.

17. Pistis M, Porcu G, Melis M, Diana M, Gessa GL. Effects of cannabinoids on prefrontal neuronal responses to ventral tegmental area stimulation. Eur J Neurosci. 2001; 14: 96-102.

18. Lee I, Kesner RP. Differential roles of dorsal hippocampal subregions in spatial working memory with short versus intermediate delay. Behav Neurosci. 2003; 117: 1044-53.

19. Di S, Maxson M, Franco A, Tasker J. Glucocorticoids regulate glutamate and GABA synapse-specific retrograde transmission via divergent nongenomic signaling pathways. J Neurosci. 2009; 29: 393-401.

20. Bitencourt RM, Pamplona FA, Takahashi RN. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. Eur Neuropsychopharmacol. 2008; 18(12): 849–59.

21. Herkenham M, Lynn A, Johnson M, Melvin L. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. J Neurosci. 1991; 77(2): 563-83.

22. Schlicker E1, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. Pharmacol Sci. 2001; 22(11): 565-72

23. Desarnaud F, Cadas H, Piomelli D. Anandamide amidohydrolase activity in rat brain microsomes. identification and partial characterization J Biol Chem. 1995; 270: 6030-5.

24. Pacher P, Mechoulam R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? Prog Lipid Res. 2011; 50: 193-211.

25. Breivogel CS, Griffin G, Di Marzo V, Martin BR. Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. Mol Pharmacol. 2001; 60: 155-63.

26. Markowitsch HJ, Staniloiu A. "Amygdala in action: relaying biological and social significance to autobiographical memory". Neuropsychologia. 2011; 49(4): 718-33.

27. Papez JW. "A proposed mechanism of emotion. 1937". J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1995; 7(1): 103-12.

28. https://en.wikipedia.org/wiki/Limbic_system.

29. Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. Nat Rev Neurosci. 2002; 3: 563-73.

30. Finn DP, Beckett SR, Richardson D, Kendall DA, Marsden CA, Chapman V. Evidence for differential modulation of conditioned aversion and fear-conditioned analgesia by CB1 receptors. Eur J Neurosci. 2004; 20: 848-52.

31. Laviolette SR, Lipski WJ, Grace AAA subpopulation of neurons in the medial prefrontal cortex encodes emotional learning with burst and frequency codes through a dopamine D4 receptor-dependent basolateral amygdala input. J Neurosci. 2005; 25: 6066-75.

32. Lauzon NM, Bishop SF, Laviolette SR. Dopamine D1 versus D4 receptors differentially modulate the encoding of salient versus nonsalient emotional information in the medial prefrontal cortex. J Neurosci. 2009; 29: 4836-45.

33. Lee TT, Hill MN. Age of stress exposure modulates the immediate and sustained effects of repeated stress on corticolimbic cannabinoid CB1 receptor binding in male rats. Neuroscience. 2013; 26(249): 106-14.

34. Morin N, Jourdain VA, Morissette M, Gregoire L, Di Paolo T. Long-term treatment with l-DOPA and an mGlu5 receptor antagonist prevents changes in brain basal ganglia dopamine receptors, their associated signaling proteins and neuropeptides in parkinsonian monkeys. Neuropharmacology. 2014; 79: 688-706.

35. Tan H, Ahmad T, Loureiro A, ZunderJ. The role

of cannabinoid transmission in emotional memory formation: implications for addiction and schizophrenia. Front Psychiatry. 2014; 5: 73. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00073.

36. Katona I, Rancz EA, Acsady L, Ledent C, Mackie K, Hajos N, et al. Distribution of CB1 receptors in the amygdala and their role in the control of GABAergic transmission. J Neurosci. 2001; 21: 9506-18.

37. D'Souza DC, Pittman B, Perry E, Simen A. Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans. Psychopharmacology (Berl). 2009; 202: 569-78.

38. Hoffman AF, Lupica CR. Direct actions of cannabinoids on synaptic transmission in the nucleus accumbens: a comparison with opioids. J Neurophysiol. 2001; 85: 72-83.

39. Bechara A, vander Kooy D. Kappa receptors mediate the peripheral aversive effects of opiates. Pharmacol Biochem Behav. 1987; 28: 227-33.

40. Davis CM, Rice KC, Riley AL. Opiate-agonist Induced Taste Aversion Learning in the Fischer 344 and Lewis Inbred Rat Strains: Evidence for Differential Mu Opioid Receptor Activation. Pharmacol Biochem Behav. 2009; 93: 397-405.

41. Brown I, Cascio MG, Wahle KW, Smoum R, Mechoulam R, Ross RA, et al. Cannabinoid receptor-dependent and -independent anti-proliferative effects of omega-3 ethanolamides in androgen receptor-positive and -negative prostate cancer cell lines. Carcinogenesis. 2010; 31: 1584-91.

42. Gysling K, Wang RY. Morphine-inducedactivation of A10 dopamineneurons in therat. Brain Res. 1983; 277: 119-27. doi:10.1016/0006-8993(83)90913-7

43. Okuyama T, Kitamura T, Roy DS, Itohara SH, Tonegawa S. Ventral CA1 neurons store social memory. Science. 2016; 353: 1536–41.

44. Oleson EB, Cheer JF. Paradoxical effects of the endocannabinoiduptake inhibitor VDM11 onaccumbalneural encoding of reward predictivecues. Synapse. 2012; 66: 984-8.

45. Garcia-Barrantes PM, Cho HP, Niswender CM, Byers FW, Locuson CW, Blobaum AL, et al. Development of novel, CNS penetrant positive allosteric modulators for the metabotropic glutamate receptor subtype 1 (mGlu1), based on an N-(3-Chloro-4-(1,3- dioxoisoindolin-2-yl) phenyl)-3-methylfuran-2-carboxamide scaffold, that potentiate wild type and mutant mGlu1 receptors found in schizophrenics. J Med Chem. 2015; 58(20): 7959-71.

46. Gifford AN, Bruneus M, Gatley SJ, Volkow ND. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of acetylcholine release from hippocampal and cortical synaptosomes. Br J Pharmacol. 2000; 131: 645-50.

47. Monory K, Polack M, Remus A, Lutz B, Korte M. Cannabinoid CB1 receptor calibrates excitatory synaptic balance in the mouse hippocampus. Journal of Neuroscience. 2015; 35(9): 3842-50.

48. Barati Dowom P, Darvishi M, Heidarbeigi K. Neurological alterations in cognitive impairment. Shefaye Khatam. 2016; 4(4): 99-115.

49. witchell T, Brown S, Mackie K. Cannabinoids Inhibit N- and P/Q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons. Journal of Neurophysiology. 1997; 78(1): 43-50.

50. Komaki H, Saadat F, Shahidi S, Sarihi A. The interactive role of CB1 receptors and L-type calcium channels in hippocampal long-term potentiation in rats. Brain Research Bulletin. 2017; 131: 168-75.

51. Loureiro M. Cannabinoid transmission in the hippocampus activates nucleus accumbens neurons and modulates reward and aversion-related emotional salience. Biological Psychiatry. 2016; 80(3): 216-25.

52. H Cadas E. di Tomaso D. Piomelli occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine, in rat brain. J Neurosci. 1997; 17: 1226-42.

53. Nomura DK, Long JZ, Niessen S, Hoover HS, Ng SW, Cravatt BF. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis. Cell. 2010; 140(1): 49-61.

54. Aviello G, Borrelli F, Guida F, Romano B, Lewellyn K, De Chiaro M, et al. Ultrapotent effects of salvinorin A, a hallucinogenic compound from salvia divinorum, on LPS-stimulated murine macrophages and its anti-inflammatory action in vivo. J Mol Med (Berl). 2011; 89: 891-902.

55. Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2011; 51: 1054-61.

56. Butovsky E, Juknat A, Goncharov I, Elbaz J, Eilam R, Zangen A, et al. In vivo up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in specific brain areas by chronic exposure to Delta-tetrahydrocannabinol. J Neuroche. 2005; 93(4): 802-11.

57. López-Gallardo M, López-Rodríguez AB, Llorente-

Berzal Á, Rotllant D, Mackie K, Armario A, et al. Maternal deprivation and adolescent cannabinoid exposure impact hippocampal astrocytes, CB1 receptors and brain-derived neurotrophic factor in a sexually dimorphic fashion. Neuroscience. 2012; 204: 90–103.

58. Egertova M, Elphick MR. Localisation of cannabinoid receptors in the rat brain using antibodies to the intracellular C-terminal tail of CB. J Comp Neurol. 2000; 422: 159-71.

59. Gessa GL, Melis M, Muntoni AL, Diana M. Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. Eur J Pharmacol. 1998; 341: 39-44.

60. Antoniadis EA, McDonald RJ. Discriminative fear conditioning to context expressed by multiple measures of fear in the rat. Behav Brain Res. 1999; 101: 1-13.

61. Azad SC, Eder M, Marsicano G, Lutz B, Zieglgansberger W, Rammes G. Activation of the cannabinoid receptor type 1 decreases glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the lateral amygdala of the mouse. Learn Mem. 2003; 10: 116-28.

62. Balleine BW, Dickenson A. Goal directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. Neuropharmacology. 1998; 37: 407-19.

63. Devonshire IM, Mayhew JE, Overton PG. Cocaine preferentially enhances sensory processing in the upper layers of the primary sensory cortex. Neuroscience. 2007; 146(2): 841-51.

64. Friswell J, Phillips C, Holding J, Morgan CJ, Brandner B, Curran HV. Acute effects of opioids on memory functions of healthy men and women. Psychopharmacology (Berl). 2008; 198(2): 243-50.

65. Fratta W, Fattore L. Molecular mechanisms of cannabinoid addiction. Curr Opin Neurobiol .2013; 23(4): 487-92.

66. Galéra C, Bouvard MP, Messiah A, Fombonne E. Hyperactivity-inattention symptoms in childhood and substance use in adolescence: the youth gazel cohort. Drug Alcohol Depend. 2008; 94(1-3): 30-7.

67. Cacioppo JT, Amaral DG, Blanchard JJ, Cameron JL, Carter CS, Crews D, et al. Social neuroscience: progress and implications for mental health. Perspect Psychol Sci. 2016; 2: 99-123.

68. Goldstein RZ, Craig AD, Bechara A, Garavan H, Childress AR, Paulus MP. The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. Trends Cogn Sci. 2009; 13(9): 372-80.

69. Volk DW, Lewis DA. The role of endocannabinoid signaling in cortical inhibitory neuron dysfunction in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2016; 79(7): 595-603.

70. Bangalore SS, Prasad KM, Montrose DM, Goradia DD, Diwadkar VA, Keshavan MS. Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia: a region of interest, voxel based morphometric study. Schizophr Res. 2008; 99: 1-6.

71. Schneider M, Kasanetz F, Lynch DL, Friemel CM, Lassalle O, Hurst DP, et al. Enhanced functional activity of the cannabinoid type-1 receptor mediates adolescent behavior. J Neurosci. 2015; 35(41): 13975-88.

72. Toro R, Leonard G, Lerner JV, Lerner RM, Perron M, Pike GB, et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and the adolescent cerebral cortex. Neuropsychopharmacology. 2008; 33(5): 1019-27.

73. Zalesky A, Solowij N, Yu¨ cel M, Lubman DI, Takagi M, Harding IH, et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. Brain. 2012; 135: 2245-55.

74. Prenderville JA, Kelly ÁM, Downer EJ. The role of cannabinoids in adult neurogenesis. Br J Pharmacol. 2015; 172(16): 3950-63.