

**Kanabinoid Sistem ve Epilepsi**  
**Cannabinoid System and Epilepsy**  
**Hatice Aygün<sup>1</sup>, Serdar Savaş Gül<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

<sup>2</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

**Yazışma Adresi:**

**Yrd. Doç. Dr. Serdar Savaş Gül**  
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Tokat

**Tel:** 03562129500/3550

**e-mail:** gopnukleertip@gmail.com

**Özet**

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir. Kanabinoidlerin epilepside önemli rolü olduğu yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Kanabinoidlerin birçok fizyolojik süreçte düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir ve son yıllarda, hastalıkların tedavisinde kullanılması konusunda artan bir ilgi söz konusudur. Kanabinoid sistemde CB1 ve CB2 olmak üzere iki tip reseptör bulunur. Esrarın psikoaktif bileşeni olan  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC), kimyasal olarak üretilen sentetik kanabinoidler ve insan ve hayvanlarda doğal olarak üretilen dokanabinoidler, kanabinoid reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Kanabinoidler, beyinde aynı anda birden fazla kanal ve reseptör sistemi üzerinde etkili maddeler olduğundan, epilepsi üzerine olan etkisinin hangi sistem üzerinden gerçekleştiğinin ortaya konulması zordur. Bu yazıda kanabinoid sistem ve epilepsiyle olan ilişkisi özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kanabinoid sistem, epilepsi, Kanabinoid, CB1, CB2

## **Abstract**

Epilepsy is one of the commonest chronic neurological disease, which is characterized by recurrent spontaneous seizures. Experimental studies show that cannabinoid system has an important role in epilepsy. The cannabinoids plays a regulatory role in a number of physiological processes and over the past decade there has been an increasing interest in using cannabinoids to in many diseased treatments. The Cannabinoids system comprises CB1 receptors, and CB2 receptors.  $\Delta$ 9-Tetrahidrokannabinol (THC) the psychoactive component of marihuana, chemically produced synthetic cannabinoids and naturally occurring in humans and animals, endocannabinoids bind to cannabinoid receptor. Cannabinoids are so active substances that effects multiple channel and receptors systems, simultaneously. Therefore, it is diffucult to reveal in which system cannabinoids show their effects on epilepsy.The cannabinoid system and its physiological properties are relation to epilepsy briefly summarized here.

**Keywords:** Canabinoid system, epilepsy, Canabinoid, CB1, CB2

## **Giriş**

Epileptik nöbet veya konvülsiyon, beyinde bir nöron grubunun aşırı ve anormal

elektriksel deşarjı sonucunda oluşan bir klinik görünümdür.Bu klinik tablo bilinç düzeyinde değişiklik, motor, duyuşal, otonomik veya psişik semptomları içeren ani ve geçici anormal olayları kapsar.Epileptik bir nöbet hayat boyunca tek nöbet olarak kalabileceği gibi tekrarlama eğilimi de gösterebilir.Dünya çapında yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası bulunduğu ve dünya nüfusunun % 2-3'ünü oluşturduğu

öngörülmektedir.Etiyolojisinde kafa travmaları, merkezi sinir sisteminin enfeksiyöz ve dejeneratif hastalıkları, yer kaplayan kafa içi lezyonlar, metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hipokalsemi vs), çeşitli kimyasal maddeler ve endokrin bozukluklar sayılabilir.Epileptik hastaların yaklaşık yarısında bu nedenlerin hiçbiri gözlenmezken başka herhangi bir patolojik neden de saptanamayabilir.Epilepsi insidansı çocukluk çağında genetik kökenli patolojilerin ortaya çıkması nedeniyle ve yaşlılıkta vasküler beyin hastalıkları ve merkezi sinir sistemi tümörlerinin sıklığının artması nedeniyle en yüksek düzeydeyken, erken erişkinlikte daha düşüktür (1). Etyolojisi ne olursa olsun tüm epileptik nöbetlerin oluşumunda nöronal uyarılabilirlikte artış görölmektedir (2). Nöronlardaki artmış uyarılabilirliğin sebebi ise glutamat başta olmak üzere eksitatör nörotransmitterlerin artması veya Gama

amino butirik asit (GABA) başta olmak üzere inhibitör nörotransmitterlerin azalması sonucu dengenin eksitasyon yönünde değişmesi sonucu görülmektedir. Bu dengenin neden bozulduğunu araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, epilepsi etiyolojisinde rol oynayan hücrel ve moleküler mekanizmalar halen belirsizdir (3,4).

Hint keneviri bitkisinin (Cannabissativa) fizyolojik ve psikolojik etkileri eski çağlardan beri bilinmektedir. Ancak esrar kökenli kimyasal etken maddelerin (kanabinoidlerin) yapılarının ve farmakolojik etki mekanizmalarının aydınlatılmasına özellikle son 100 yılı kapsayan zaman diliminde yapılan yoğun çalışmalar ışık tutmuştur.

Esrarla ilgili araştırmalar, bitkisel kaynaklı kimyasal etken maddelerin yani fitokanabinoidlerin izolasyonları ve kimyasal yapılarının aydınlatılmasıyla başlamıştır. 1988 yılında esrarın ana etken maddelerinden olan tetrahidrokanabinol (THC)'ün (5) sıçan beyninde bir bağlanma bölgesinin olduğunu keşfedilmesi (6), beyindeki muhtemel bir reseptör proteininin varlığını işaret etmiştir ve bunu takiben 1990'larda fare beyninde ilk kanabinoid reseptörü olan CB1 klonlanmıştır (7,8). Üç yıl sonra da bağışıklık sisteminde CB2 reseptörleri klonlanmıştır (9). Bu bulgular ışığında THC'nin etki mekanizması ve beyin türevli

kanabinoid reseptörler araştırılmaya başlanılmıştır. Bu reseptör proteinleri endokanabinoidler (insan ve hayvanlarda doğal olarak üretilirler), fitokanabinoidler (kanabis ve diğer bitki çeşitlerinde bulunur) ve sentetik kanabinoidler (kimyasal olarak üretilirler) olarak sınıflandırılırlar.

Yapılan çalışmalar, epilepsiyle ilişkili sistemlerin, reseptörlerin, peptidlerin nöbet sırasında ve sonrasında beyin hücrelerini korumak veya var olan hasarı en aza indirmek amacıyla kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Hint keneviri (Cannabissativa) bitkisinin majör aktif bileşeni, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) ve türevlerinin (kanabinoidler) birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (10,11). Son yıllarda yapılan çalışmalarda epileptik nöbetlerin kontrolünde ve önlenmesinde dekanabinoid sistemin önemli rolleri olduğu bildirilmiştir (12,13). Kanabinoid sistem G proteinle eşleşmiş tip 1 (CB1) ve tip 2 (CB2) kanabinoid reseptörleri ve endojen lipid ligandları (endokanabinoid) ve sentezleri ile yıkımlarında görev alan enzimlerden oluşur. CB1 reseptörü merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan G proteinle eşleşmiş reseptördür (14). Kanabinoid sistem üzerine yapılan çalışmalarda, kanabinoidlerin davranışsal ve nöronal etkilerini CB1 reseptör aracılığı ile

gösterdiği ispatlanmıştır (15,16). Endokanabinoidlerin CB1 reseptör bağımlı bir mekanizma ile nöbeti engellediği bilinmektedir (17,18).

### **Kanabinoid Reseptörler (CB1 ve CB2)**

Yapılan çalışmalarda CB1 ve CB2 olmak üzere iki tip kanabinoid reseptör klonlanmıştır (8,9). Kanabinoid reseptörler G-proteiniyle kenetlenmiş reseptör (GPCR) ailesi grubundandır (19). Bu reseptörlerinin özelliği membranı 7 kez dolanmaları, ekstrasellüler uçta amonyum (NH<sub>2</sub>) ve intrasellüler uçta karboksilik asit (COOH) terminal ucunun bulunmasıdır.

G proteini trimerik bir proteindir,  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimleri bulunur ve enerji kaynağı olarak guanozintrifosfatı kullanır.  $\alpha$  alt birimi adenilsiklaz aktivitesini düzenlerken,  $\beta$  alt birimi mitojen tarafından aktive edilen protein kinazı (MAPK) ve fosphatidyl inositol- 3-kinaz (PI3K) gibi enzimlerin ya da doğrudan iyon kanallarının aktivitesini düzenler. G proteini, aktive edildiği zaman, bir enzim adenilatsiklazı inhibe eder ve adenilsiklaz adenozintrifosfatı (ATP) cAMP'ye dönüştüremez. Sonuç olarak kanabinoid reseptörler uyarıldığı zaman hücre içi cAMP konsantrasyonu azalır. CB1 ve CB2 reseptörlerinin bulunduğu hücrelerde cAMP' nin azalması inhibisyona neden olur. CB1 reseptörünün uyarılmasının en hızlı etkisi A tipi

potasyum kanallarının açılmasıdır (20). A tipi potasyum kanallarının açılmasıyla birlikte hücre içerisindeki pozitif yüklerin azalmasına bağlı olarak hiper-polarizasyon görülür. Aynı mekanizmayla nöronlarda N tipi kalsiyum kanalları kapatılır (21). CB1 reseptörleri çoğunlukla presinaptik nöronlarda bulunur, presinaptik inhibisyon aracılığıyla nörotransmitter salınımını düzenlerler. CB1 reseptörlerinin uyarılmasıyla hipokampus, serebellum ve neo kortekste glutamat, GABA, norepinefrin, dopamin, serotonin, asetilkolin salınımının azaltıldığı yapılan elektrofizyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (22).

### **Kanabinoid Reseptörlerinin Vücuttaki Dağılımları**

#### **Santral Sinir Sistemi**

Yapılan otoradyografi, in-situ hibridizasyon ve immunositokimya çalışmaları CB1 reseptörlerin beyinde özellikle serebral korteks, hipokampus, bazal ganglia (kaudat nükleus ve putamen, substantia nigra, pars reticulata, globus pallidus), serebellumun moleküler tabakası, beyin ve omuriliğin ağrı yolağında yoğun dağılımını göstermiştir (23). Hipotalamus, talamus ve omurilikteki dağılım düzeylerinin ise daha düşük olduğu bilinmektedir (24). İnsan da dahil olmak üzere sıçan ve maymun gibi diğer hayvan türlerinde yapılan otoradyografi

çalışmaları genelde CB1 reseptörlerinin farklı türlerde benzer dağılımlar göstermesinin yanında özellikle insanlarda amigdala ve singulat kortekste daha yoğun bulunduğunu göstermiştir (25). Bu durum kanabinoid reseptörlerinin sinir sistemindeki önemine işaret etmektedir. CB1 reseptörlerin beynin birçok bölgesinde inhibitör (GABAerjik) ve eksitator (glutamaterjik) terminallerdeki sinapslarda nörotransmitter salınımını ters yönde (retrograde) sinyal iletimi ile düzenlemesi de normal fizyolojik fonksiyonlardaki rolünü vurgulamaktadır.

### **Periferik Organlar**

CB1 kanabinoid reseptör mesajcı ribonükleik asit (mRNA)'leri etkiler ve öncelikli ve yoğun şekilde santral sinir sisteminde ve periferik sinir sisteminde olmasına rağmen kalp, akciğer, prostat, testis, böbrek, böbreküstü bezleri, timus bezi, tonsiller, kemik iliği, dalak gibi periferdeki organlarda beyne göre daha az düzeylerde bulunmaktadır (26). CB2 reseptörleri ise çoğunlukla bağışıklık sistemi hücrelerinde, kısmen de B hücreleri ve doğal katil hücrelerinde bulunmuştur (10).

### **Endokanabinoid Sistemin Nörofizyolojik Özellikleri**

Endokanabinoidler sentezlenip veziküllerde saklanmadıkları ve ihtiyaca

göre membran lipitlerinden sentezlendikleri için ne nörotransmitter ne de nöromodülatör olarak kabul edilir. Sentetik yolağı farklıdır; hücre içerisinde depolarizasyonun başlaması ve hücre içerisine kalsiyumun girişiyle salınımı başlar; sinaptik aktivite intrasellüler enzimatik yıkım ve geri alım ile hızlı bir şekilde sonlandırılır.

Endokanabinoid sistem CB1 aracılığıyla retrograd sinaptik sinyalizasyonu gerçekleştirir. Endokanabinoidler aktivitenin durumuna bağlı olarak postsinaptik nörondan salınır ve presinaptik CB1 reseptörüne bağlanır. Böylece presinaptik bölgede hem eksitator hem de inhibitör sinapsın nörotransmitter salınımı baskılanır (11,27). Presinaptik nöronun kimyasal yapısı önemlidir. Eğer GABA gibi inhibitör bir nörotransmitterin salınımı baskılanıyor ise buna depolarizasyon kaynaklı inhibisyonun bastırılması denir ve sonuç olarak postsinaptik aksiyon potansiyeli artar. Eğer glutamat gibi eksitator bir nörotransmitterin salınımı baskılanıyor ise buna depolarizasyon kaynaklı uyarımın bastırılması denir ve sonuç olarak postsinaptik aksiyon potansiyeli azalır (28)

### **Kanabinoidlerin Antikonvülsan Özelliği**

Endokanabinoid sistem, fizyolojik etkilerinin yanı sıra merkezi sinir sisteminde ve periferdeki homeostazisi

sağlayıcı rollerinden dolayı patofizyolojik durumlarda da oldukça önemlidirler.

Detaylı araştırmalar ile çeşitli patafizyolojik süreçte endokanabinoid sistemin rolü olduğu açıkça ortaya konulmuştur, ancak tedavi amaçlı endokanabinoid sistemin sinyalizasyon aktivitesinin geliştirilmesini (manipülasyonunu) amaçlayan yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (10).

Sinir sisteminde, CB1 reseptörleri çok yaygındır ve nörotransmitter salınımının en önemli düzenleyicileri olduğu gösterilmiştir (14). Akson terminalindeki presinaptik CB1 reseptörlerinin retrograd aktivasyonu, postsinaptik nöronun sinyal modunu değiştirerek aferent potansiyelin gücünü geçici veya sürekli olarak sınırlandırabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir (29). Bu negatif geri besleme sinyal yolu nöron uyarılabilirliğinin eşik değerinin belirlenmesinde düzenleyici bir rol oynar ve bu yüzden epilepsinin de dahil olduğu birçok nörolojik bozukluğun tedavisi için oldukça önemli olduğu gösterilmiştir (30).

Günümüzde de kanabinoidlerin anti epileptik etkinliğine yönelik vaka sunumları ve deneysel çalışmalar oldukça yaygındır (11,31).

### **Epileptik Hastalarda Kanabinoid Kullanımının Etkisi**

Tekrarlayan nöbeti olan hastalarda yapılan çalışmalarda endokanabinoid sistemin ve

pozitif koruyucu etkisinin bozulduğu görülmüştür (32); bunun da dentat striatumun iç moleküler tabakasındaki eksitator sinapslarda lokalize olan CB1 reseptörünün down regülasyon sebebiyle olabileceği ileri sürülmüştür (33). Yapılan başka çalışmalarda yetişkin bireylerden, çocukluk dönemi epilepsi ve nöbet bozukluklarının sıklığı fazla olan seçili bir popülasyonda cannabis'in potansiyel antiepileptik etki gösterdiği belirtilmektedir (34). Hegde ve ark. (35), daha önce fokal epilepsi tanısıyla gelmiş olan iki hastada tıbbi marihuana kullanımı sonrasında nöbetlerin azaldığını gözlemlemişlerdir. Jeneralize çocukluk epilepsisi olan ancak en az 2 yıldır nöbet geçirmediği bilinen obez bir hastanın, obezite tedavisi için CB1 reseptör antagonisti rimonabant kullanımıyla birlikte paroksizmal epileptik EEG aktivitesinde ve gece parsiyel nöbetlerinde artış olduğu bildirilmiştir (36). Oral cannabis kullanan 18 yaşın altındaki 75 epileptik hastanın % 50'sinin nöbetlerinin azaldığı bildirilmiştir (37).

### **Kanabinoidlerin Deneysel Epilepsi Modellerindeki Etkisi**

Epilepside kanabinoidlerin etkilerine dair çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Temporal lobe epilepsi modeli hayvanlarda CB1 reseptörü agonistlerinin antiepileptik etki

gösterdiği (17); başka bir çalışmada ise glutaminerjik akson terminallerinde CB1 reseptörü aracılığıyla glutamatın salınımı azaltılarak antikonvulsan etki gösterdiği bulunmuştur (38). Diğer taraftan bazı araştırmacılar ise CB1 reseptörü agonistlerinin prokonvulsan etki gösterdiğini bildirmiştir (39). Ayrıca CB1 reseptör antagonistlerinin uzun dönem kullanıldığında nöbete olan duyarlılıktaki artışı önlediği de görülmüştür (40,41). Düşük doz THC uygulanması, endokanabinoidlerin uygulanması ve sentetik kanabinoidlerin uygulanması in vivo ve in vitro çalışmalarda antikonvulsan etki ettiği ve bu etkinin CB1 antagonistleri tarafından bloklandığı çeşitli epileptik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (42,43). CB1 reseptör agonisti gibi davranan THC'nin; düşük dozlarda presinaptik eksitatör akson terminallerindeki CB1 reseptörlerini uyardığı ve glutamat salınımını azaltarak antikonvulsan etki gösterdiği bulunmuştur (44,45). Ancak yüksek dozlarda THC uygulanmasının GABAerjik akson terminallerindeki CB1 reseptörlerini uyararak nöbet eşik değerini düşürerek prokonvulsan etki gösterdiği kanıtlanmıştır (46).

Tek başına uygulandığı zaman CB1 antagonistlerinin kimyasal ve elektriksel epilepsi modellerinde nöbet frekansını ve süresini arttırdığı (47-49), hatta epileptik

olmayan sağlıklı sıçanlarda kriptojenik nöbet duyarlılığını artırdığı bildirilmiştir (50). CB1 reseptörünün tüm hücrelerde bloklandığı ve glutaminerjik nöronlarda spesifik olarak sadece CB1 reseptörünün bloklandığı her iki deneysel hayvan modelinde de nöbetlerin şiddetinin arttığı gösterilmiştir (51). Sıçanlarda oluşturulan pilokarpin modeli epilepside  $\Delta^9$ -THC'in (10 mg/kg), CB1 reseptör agonisti WIN55.212'nin (5 mg/kg) epileptik deşarjları tam olarak ortadan kaldırdığı, CB1 reseptör antagonisti SR141716A'nın ise hem nöbetin süresini hem de frekansını önemli oranda artırdığı bildirilmektedir (49).

### **Sonuç**

Epilepsi hayatı olumsuz etkileyen ciddi bir nörolojik problem olarak görülmekte ve mevcut antiepileptik ilaçlar epileptiform aktivite sonucu gelişen nöbetleri kısmen önleyebilmektedir. Bu sebeble daha etkili anti epileptik ilaçların geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Bu açıdan bakıldığında kanabinoidlerin epileptiform aktivitenin oluşumu ve engellenmesinde önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir. Ancak moleküler mekanizması tam anlamıyla açıklanamamıştır. Kanabinoidlerin epileptiform aktivite üzerine etkinliğinin açığa çıkarılması için farklı deneysel epileptik hayvan modelleri ve klinik çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract.* 2009;23(6):589-596.
2. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deny PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2000;100(4): 201-213.
3. Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 1997;14:147-186.
4. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, Russo E, Whalley BJ, DiMarzo V, Stephens GJ. Non psychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: Potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci.* 2014;5(11):1131-1141.
5. Gaoni Y, Mechoulam R. The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J Am Chem Soc.* 1971;93:217-224.
6. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258:1946- 1949.
7. Felder CC, Veluz JS, Williams HL, Briley EM, Matsuda LA. Cannabinoid agonists stimulate both receptor- and non-receptor-mediated signal transduction pathways in cells transfected with and expressing cannabinoid receptor clones. *Mol Pharmacol.* 1992;42:838-845.
8. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990;346:561-564.
9. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365:61-65.
10. Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367:3353-3363.
11. Agar E. The role of cannabinoids and leptin in neurological diseases. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(6):371-380.
12. Katona I, Freund TF. Multiple functions of endo cannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:529-558.



13. Katona I. Cannabis and endocannabinoid signaling in epilepsy, in *Endocannabinoids*, Petwee RG. editor, New York London, Springer. 2015;285-316.
14. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev.* 2009;89:309-380.
15. Ohno-Shosaku T, Tsubokawa H, Mizushima I, Yoneda N, Zimmer A, Kano M. Presynaptic cannabinoid sensitivity is a major determinant of depolarization-induced retrograde suppression at hippocampal synapses. *J Neurosci* 2002;22: 3864-3872.
16. Kawamura Y, Fukaya M, Maejima T, Yoshida T, Miura E, Watanabe M, Ohno-Shosaku T, Kano M. The CB1 cannabinoid receptor is the major cannabinoid receptor at excitatory presynaptic sites in the hippocampus and cerebellum. *J Neurosci* 2006;26:2991-3001.
17. Wallace MJ, Blair RE, Falenski KW, Martin BR, DeLorenzo RJ. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307:129-137.
18. Wallace MJ, Martin BR, DeLorenzo RJ. Evidence for a physiological role of endocannabinoids in the modulation of seizure threshold and severity. *Eur J Pharmacol.* 2002;452:295-301.
19. Pertwee RG, Ross R. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins.* 2002; 66(2-3):101-121.
20. Childers SR, Deadwyler SA. Role of cyclic AMP in the actions of cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1996;52:819-827.
21. Caulfield MP and Brown, DA. Cannabinoid receptor agonists inhibit Ca<sup>2+</sup> current in NG108-15 neuroblastoma cells via a pertussis toxin-sensitive mechanism. *Br. J. Pharmacol.* 1992;106, 231-232.
22. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22:565-572.
23. Irving AJ, Rae MG, Coutts AA. Cannabinoids on the brain. *Sci W J.* 2002;2:632-648.
24. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci.* 1991;11(2):563-583.
25. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Cannabinoid receptor

- localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(5):1932-1936.
26. Noe SN, Newton C, Widen R, Friedman H, Klein TW. Anti-CD40, anti- CD3, and IL-2 stimulation induce contrasting changes in CB1 mRNA expression in Mouse splenocytes. *J Neuroimmunol*. 2000;110(1- 2):161-167.
  27. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *HandbExpPharmacol* 2005;168:299-325.
  28. Mackie K, Stella N. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. *Aaps J*. 2006;8:298-306.
  29. Castillo PE, Younts TJ, Cha ´vez AE, Hashimoto Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*. 2012;76:70-81.
  30. Katona I, Freund TF. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med*. 2008;14:923-930.
  31. Szaflarski JP, Bebin EM. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy—from receptor stoclinical response. *Epilepsy Behav*. 2014;41:277-282.
  32. Ludanyi A, Eross L, Czirj KS, Vajda J, Halsz P, Watanabe M, Palkovits M, Maglczky Z, Freund TF, Katona I. Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. *J Neurosci*. 2008;28:2976-2990.
  33. Goffin K, Van Paesschen W, Van Laere K. Invivoactivation of endocannabinoidsystem in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain*. 2011;134:1033-1040.
  34. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics* 2012;129:256-264.
  35. Hegde M, Santos-Sanchez C, Hess CP, Kabir AA, Garcia PA. Seizure exacerbation in two patients with focal epilepsy following marijuana cessation. *Epilepsy Behav*. 2012;25:563-566.
  36. Braakman HM, vanOostenbrugge RJ, vanKranen-Mastenbroek VH, de Krom MC. Rimonabant induces partial seizures in a patient with a history of generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:2171-2172.
  37. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of responseto oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;45:49-52.
  38. Monory K, Massa F, Egertova M, Eder M, Blaudzun H, Westenbroek R, Kelsch W, Jacob W, Marsch R, Ekker M, Long J, Rubenstein JL, Goebbels S, Nave KA, During M, Klugmann M,

- Wolfel B, Dodt HU, Zieglgansberger W, Wotjak CT, Mackie K, Elphick MR, Marsicano G, Lutz B. The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus. *Neuron*. 2006;51:455-466.
39. Lutz B. On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochem Pharmacol*. 2004; 68:1691-1698.
40. Chen K, Neu A, Howard AL et al. Prevention of plasticity of endocannabinoid signaling inhibits persistent limbic hyperexcitability caused by developmental seizures. *J Neurosci*. 2007;27:46-58
41. Echevoyen J, Armstrong C, Morgan RJ, Soltesz I. Single application of a CB1 receptor antagonist rapidly following head injury prevents long-term hyperexcitability in a rat model. *Epilepsy Res*. 2009;85:123-127.
42. Deshpande LS, Blair RE, Ziobro JM, Sombati S, Martin BR, DeLorenzo RJ. Endocannabinoids block status epilepticus in cultured hippocampal neurons. *Eur J Pharmacol* 2007a;558:52-59.
43. Rudenko V, Rafiuddin A, Leheste JR, Friedman LK. Inverse relationship of cannabimimetic (R<sub>1</sub>) WIN 55. 212 on behavior and seizure threshold during the juvenile period. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;100:474-484.
44. Katona I, Urban GM, Wallace M, Ledent C, Jung KM, Piomelli D, Mackie K, Freund TF. Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses. *J Neurosci*. 2006;26:5628-5637.
45. Hoffman AF, Lupica CR. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:2470-2479.
46. Vinogradova LV, Shatskova AB, vanRijn CM. Pro-epileptic effects of the cannabinoid receptor antagonist SR141716 in a model of audiogenic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011;96:250-256.
47. Arslan G, Alici, SK, Ayyildiz, M, Agar, E. The role of CB1-receptors in the proconvulsant effect of leptin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(4):222-228.
48. Arslan G, Ayyildiz M, Agar E. The interaction between ghrelin and cannabinoid systems in penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neuropeptides* 2014;48:345-352.
49. Kow RL, Jiang K, Naydenov AV, Le JH, Stella N, Nathanson NM. Modulation of pilocarpine-induced

- seizures by cannabinoid receptor 1. PLoS One. 2014;9:95-92.
50. Van Rijn CM, Perescis MF, Vinogradova L, vanLuijtelaar G. Endocannabinoid system protect against cryptogenic seizures. Pharmacol Rep. 2011;63:165-168.
51. VonRuden EL, Bogdanovic RM, Wotjak CT, Potschka H. Inhibition of monoacyl glycerol lipase mediates a cannabinoid 1-receptor dependent delay of kindling progression in mice. Neurobiol Dis. 2015b;77:238-245.

