



Nuoret aivot ja kannabis – luonnontuotteella chillailua vai endokannabinoidijärjestelmän tuhoamista?

Outi Kaarre

Nuorisopsykiatrian erl, tohtorikoulutettava

Niuvanniemen sairaalan erityisen vaikeahoitoisten alaikäisten tutkimus- ja hoito-osasto NEVA

(ei ilmoitettavia sidonnaisuuksia)

Esityksen rakenne

Haha. Olen polttanut 15 vuotiaasta lähtien ja en ole vielä alkunut rännittää subua tai piriä. Vain tyhmä uskoo porttiteoriaan.
ap

- Tilastotietoa nuorten kannabiksen käytöstä
- Nuorten kannabismyönteisyydestä
- Endokannabinoidijärjestelmästä
- Kannabiksen käyttö nuoruusiässä ja vaikutukset endokannabinoidijärjestelmään



Anonyymi
27.01.2021 08:58



Kannabis on huomattavasti terveellisempi päihde kun alkoholi, eikä kannabiksesta tule minkäänlaista krapulaa. Paskapuhetta on että jos joku polttaa kannabista ni hän hyppää koviin vaarallisiin huumeisiin sen myötä. Sen sijaan tiedän monia jotka on lopettanut kovien huumeiden käytön ja päässyt alkoholismista kannabiksen avulla.

THL: Huuometilanne Suomessa 2020

- ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) 2019: 15-16-vuotiaista pojista 13 prosenttia ja tytöistä 9 prosenttia oli joskus elämänsä aikana kokeillut kannabista
 - Kannabiksen käyttö näyttää lisääntyneen etenkin pojilla, joilla kannabista kokeilleiden osuus oli suurempi kuin koskaan aikaisemmin
- Kannabiksen kokeilu ja käyttö ovat vuoteen 2015 asti yleistyneet täysi-ikäisillä nuorilla, mutta eivät alaikäisillä. Yli puolet (53 %) täysi-ikäisistä nuorista koki kannabiksen hankkimisen helppona, kun taas yli puolet (56 %) alaikäisistä nuorista piti sitä vaikeana tai mahdottomana. Samoin sekakäyttö oli huomattavasti yleisempää täysi-ikäisillä (23 %) kuin alaikäisillä (7 %) nuorilla. Kannabis ja alkoholi oli yleisin ja alkoholi ja lääkkeet toiseksi yleisin samanaikaisesti käytetty aineyhdistelmä molemmissa nuorten ryhmissä.

THL: Huuometilanne Suomessa 2020

- Kannabiksen käyttöön liittyvät riskikäsitteet ovat 2000-luvulla lieventyneet molemmissa nuorten ryhmissä. Yhä useampi sekä alaikäisistä (46 % vuonna 2015) että täysi-ikäisistä (69 % vuonna 2014) nuorista oli sitä mieltä, että yhden tai kahden kerran kannabiskokeiluilla on vain vähäinen terveydellinen tai muu riski. Huomattavasti pienempi osuus nuorista (8 prosenttia alaikäisistä vuonna 2015 ja 25 prosenttia täysi-ikäisistä vuonna 2014) ajatteli, että säännöllisellä kannabiksen käytöllä olisi vain vähäinen terveydellinen tai muu riski, mutta tältäkin osin asenteet ovat seuranta-ajan kuluessa lieventyneet

Vanhempien tilanteen merkitys nuorten kannabiksen käytölle (Knaappila ym. 2020)

- Matalampi sosioekonominen asema:
 - yhden vanhemman perheessä eläminen
 - vanhempien työttömyys
 - matala koulutusaste
 - → mitä enemmän sosioekonomista kuormaa nuorelle kasaantuu, sitä toistuvampaa kannabiksen käyttö on
- Vuodesta 2000 vuoteen 2015 suomalaisten nuorten kannabiksen käyttö on lisääntynyt merkittävästi nuorilla, joilla on eniten sosioekonomista kuormaa

Nuorten kannabismyönteisyydestä

Tutkimus: Puolet nuorista ei usko, että kannabiksen kokeilussa on riskejä

Alaikäisten kannabiksen käyttö on lisääntynyt neljän vuoden aikana: jo joka kymmenes yhdeksäsluokkalainen on kokeillut.

Kannabis

12.11.2019

Vihreät nuoret laillistaisivat kannabiksen – “Verotulot saattaisivat jopa ylittää alkoholista ja tupakasta saatavan verokertymän”

Uutiset | Poliitiikka

Kokoomusnuoret haluaa laillistaa kannabiksen

🕒 14.11.2020 klo 18:24 (muokattu 14.11.2020 klo 19:45)

Nuorisjärjestön mukaan laillistaminen madaltaisi ongelmakäyttäjien hoitoon hakeutumisen kynnystä.

PAIKALLISET 5.11.2020 20:00

Asenne pössyttelyyn muuttui: Jopa puolet nuorista aikuisista kokeillut kannabista - näin asia kannattaa ottaa puheeksi nuoren kanssa

Helsingin uutiset

Nuorten kannabismyönteisyydestä

Kannabiksen käyttö arkipäiväistänyt

2.11.2020 12:49 Aamuset

SSS uutiset Tilaa

”Nuorilta kuulee usein, että eihän nyt kannabis tai lääkkeet ole mitään” – Someron kaupunki tehostaa puuttumista nuorten päihteiden käyttöön

Tekijä Päivi Malin-Perho - 22.10.2020 | 13:40

Kannabis- myönteisyydestä

muutoin tarvisi opiaatteja, pysyy täysin kurissa. Ihmisellä on oma endokannabinoidi järjestelmä ja samanlaisia aineita tuottaa keho omasta takaa. Kannabista järjestelmään lisäämällä ehkäistään monet sairaudet. Oman terveyden tilan ja hyvinvoinnin perusteella voin sanoa että kannabis edistää terveyttä isosti ja on lääke moneen vaivaan. Kannabista on demonisoitu ennaltaehkäisevän valheeseen perustuvan huumevalistuksen muodossa. Mitkään vaikuttimet siellä takana on ni sitä voi kukin itse miettiä. Muutama mahdollinen vaikutin kannabiksen demonisointiin ja dissaamiseen: 1. Poliisin työt vähenee kun moni pääsee väkivaltaa aiheuttavasta alkoholista eroon. Järjestäytynyt rikollisuus kannabiksen ympärillä vähenee. 2. Valtion eläketaakka kasvaa kun ihmiset elää pidempään ja saa eläkettä pidempään. 3. Sairaudet vähenee ja lääkkeitten myynti vähenee.

Naiset huolistko kannabista käyttävän miehen

Vierailija

klo 15:30 | 10.6.2015

Itse blaadaan silloin tällöin. Minusta ei mitään väärä ja onhan se terveellisempää kun alkoholin käyttö. Naiset miten suhtaudutte kannabiksen käyttäjiin? Voisitko olla esim parisuhteessa joka silloin tällöin pössyttelee. Ex tyttöystäväni ei hyväksynyt ja tuli sen takia ero. Siks vaa kyselen.

M24

Kyllä huolisin. Kunhan kasvattaisi itse. Itsekin voisin kannabista käyttää, koska minulla on kovat kuukautiskivut. Alkoholin käyttöä en katsoisi kauhean hyvällä. Ehkä maks ihan muutama lasi vuodessa, muuten en huolisi. Mutta en haluaisi että mies käyttäisi kannabistakaan joka viikko.

Kaipa sinä ymmärrät, että jos lääkäri määrää vahvaa kannabista useita grammoja päivässä, eikä yleensä mitään ongelmia tule, voidaan aika suurella varmuudella todeta, että kannabis on erittäin vähähaittainen lääke/huume/päihde. Tuossa lääkekäyttöpuuhastelussa kuitenkin se normaali ja satunnainen päihdekäyttöannostus monisatakertaistetaan jokapäiväiseksi ilman ongelmia, joten on ihan turha selittää, että kannabis olisi jotenkin erityisen haitallista.

Kannabis auttaa stressiin. Käyttö voi olla päivittäistäkin kovien työpaineiden alla. Sitten se voi loppua kuukausiksi. Kannabis on lääke vaikka moni päihteenä sitä pitääkin.

Alkoholi on huume jolla juhlitaan ja se nostattaa mielialaa.

Kannabis on lähinnä ahdistusta ja masennusta helpottava luontaislääke eikä se saavuta koskaan juhlahuumeen suosiota luonteensa vuoksi.

Lääkärit eivät ole valvoneet 1800-luvullakaan tai aiemminkaan kannabiksen käyttöä lääkkeeksi tai ties mihin. Noitavainoja toki oli keskiajalla ja ihmisiä tapettiin roviolla sen takia että myivät tai käyttivät kannabista lääkkeenä erilaisiin vaivoihin.

Kyseessä on luonnossa kasvava rohto, kuten mäkikuismakin. Ei siihen tarvita mitään lääkäreitä välikäsiksi. Kannabis on todella edullinen kipulääke ja masennuslääke köyhille työläisille joilla ei ole aikaa eikä varaa lääkäriin. Viikonloput levätään ja arkisin ei todellakaan voi mennä lääkäriin, koska pitää olla töissä. Se pitäisi jo tajuta.

Se ei kenellekään kuulu yhtään jos henkilö a nauttii kannabista kuten buranaa tai mitä tahansa valmistetta. Eikä sen takia ketään pidä hyljeksiä. Ellei hyljeksi sairaita ja vammaisia noin muutenkin.



Nuoret ovat vapaamielisimpiä kannabiksen suhteen. Tasan puolet 15–24-vuotiaista ajattelee, että kannabiksen käytöstä ei tulisi rangaista. Useampi kuin joka neljäs ikäryhmästä haluaisi, että kannabista voi hankkia laillisesti.

Saako kohta polttaa pienet pajarit – eli mitä kannabikselle oikein tapahtuu?

8/2/2021

Ilmiöt ja yhteiskunta

Endokannabinoidijärjestelmä

- Koostuu kannabinoidireseptoreista, endokannabinoidista ja niiden aineenvaihduntaan vaikuttavista entsyymeistä (syntetisoivat/hajottavat)
- Endokannabinoidit ovat monityydyttömän rasvahappo arakidonihapon johdoksia, jotka
 - vaikuttavat mm. syömis- ja juomiskäyttäytymiseen ja unen säätelyyn
 - Toimivat neuromodulaattoreina mm. keuhkojen ja verisuonten tonuksen, apoptoosin, kipu- ja mielihyvähäiköemuksen sekä oppimisen ja muistin säätelyssä
 - Osallistuvat motoristen ja kognitiivisten toimintojen säätelyyn sekä mielihyvähäiköemuksen ("reward") kehittymiseen
- Endokannabinoidien vaikutukset vastaavat monin osin THC:n vaikutuksia

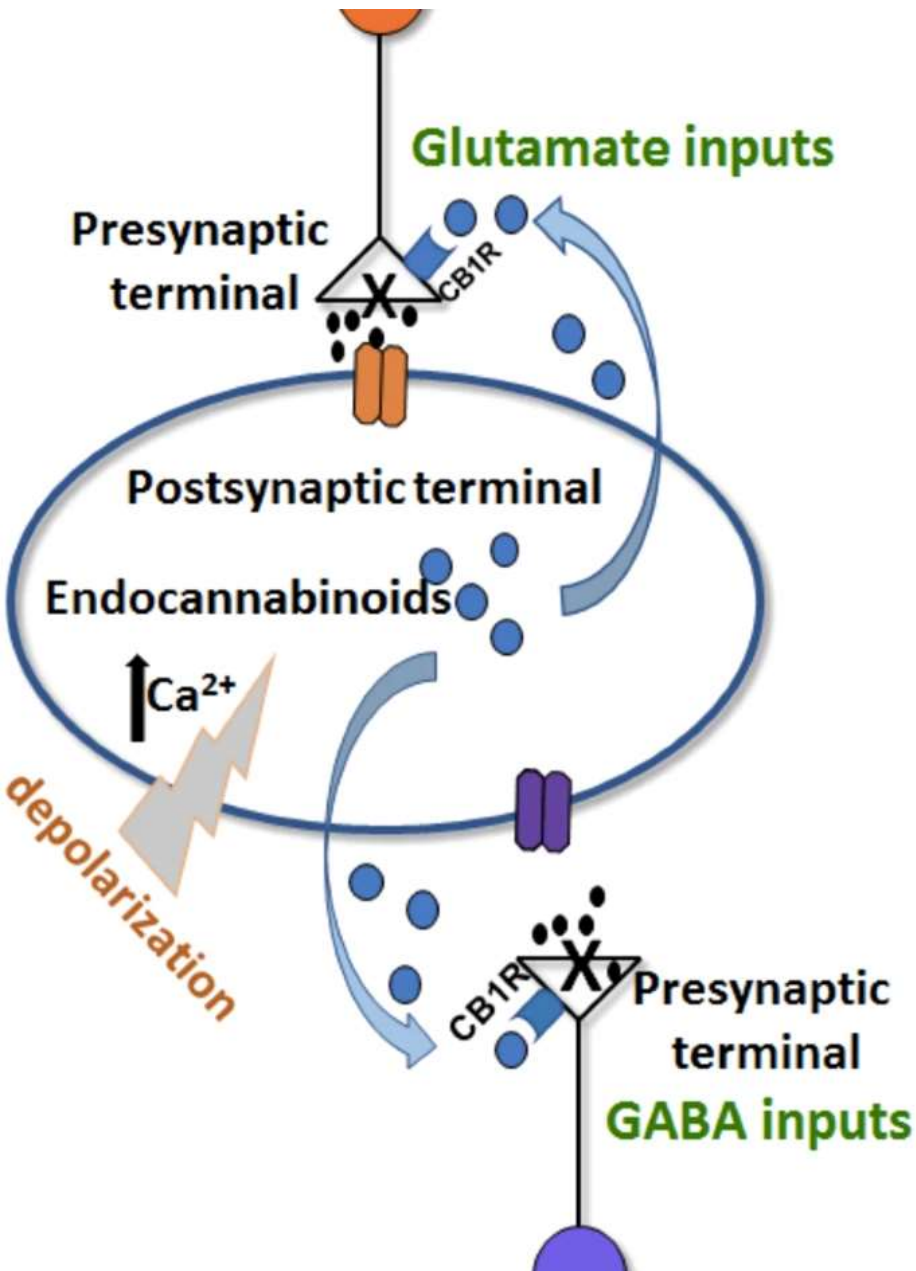
Endokannabinoidit

- Enemmän neuromodulaattoreita kuin perinteisiä välittäjäaineita
- Vaikuttavat lyhytkestoiseen synaptiseen plastisiteettiin suppressoimalla joko eksitaatiota (glutamatergiset synapsit) tai inhibitiota (GABAergiset synapsit)
 - Se, millainen vaikutus lopulta on, riippuu siitä, millainen aktiivaatiotaso keskushermostossa muuten on (esim. dopaminergisissä neuroneissa)
- Myös pitkäkestoiseen plastisiteettiin vaikutusta (long-term potentiation eli synapsin toiminnan vahvistuminen tai long-term depression eli synapsin toiminnan vähentyminen)
- Hippokampuksessa endokannabinoidilla on vaikutuksia muistitoimintoihin
- Akuutti eksogeenisten kannabinoidien annostelu vaikuttaa huomattavasti dramaattisemmin → häiriötilat

(mm. Trezza et al. 2008)

Endokannabinoidit

- Anandamidi (AEA) on ensimmäisenä löydetty ja eniten tutkittu endokannabinoidi
 - Nimi tulee sanskriitin kielen sanasta “ananda” (*internal bliss*) korostaen roolia ”aivojen omana kannabiksen lähteenä”
- Seuraavaksi löydettiin 2-arakidonyylyglyseroli (2-AG)
- Anandamia muodostuu postsynaptisten solukalvojen fosfolipideistä. Solunsisäisen kalsiumin määrän lisääntyessä fosfolipaasi D irrottaa anandamia fosfolipidipreursoristaan. 2-arakidonyylyglyserolia syntyy arakidonihappoa sisältävän glyserofosfolipidin hajotessa (esimerkiksi fosfatidyyli-inositolista). Pieniä määriä anandamia saattaa olla myös ravintoaineissa, kuten esimerkiksi suklaassa



Endokannabinoidien vaikutukset

kuva: Scherma et al. 2019

Retrogradinen neurotransmissionin säätely synapseissa
 Vaikutukset glutamaatti- ja GABA-välitteiseen viestinvälitykseen →

Vaikutukset sekä eksitatoriseen että inhibitoriseen neurotransmissioniin, lyhyt- tai pitkäkestoisesti

Vapautuminen solukalvon fosfolipideistä →
 vapautuminen poststynaptisesta

Terminaalista → sitoutuminen CBR →
 neurotransmissionin inhibitio estämällä

välittäjäaineiden vapautumista → vaikutukset
 synaptien plastisiteettiin kahdella tavalla:

GABAergisissä neuroneissa depolarisaatio aiheuttaa
 inhibitionin suppressiota, glutamatergisissä neuroneissa
 puolestaan eksitaation suppressiota

Endokannabinoidit

- AEA toimii CB1-reseptorin osittaisena agonistina sitoutuen korkealla affiniteetilla ja sen aktiivisuus edistää toonista (jatkuvaa) signaalia, joka näyttää liittyvän homeostaattisiin tiloihin
- 2-AG puolestaan sitoutuu matalalla affiniteetilla CB1-reseptoreihin, mutta aiheuttaa merkittävän solujen välisen vasteen: erityisesti mukana stimuluksen aikaansaamissa faasisissa vasteissa
- Endokannabinoidit vaikuttavat yhdessä käyttäytymisen säätelyyn

Kannabinoidireseptorit: CB1

- pääasiassa keskushermostossa alueilla, joihin kannabinoidit vaikuttavat: etuaivokuori, hippokampus, tyvitumakkeet, pikkuaivot
 - Reseptoria koodaava geeni on hyvin samanlainen eri nisäkäslajeilla ja jopa kalalla, mutta silmukoitumiserojen takia reseptoriproteiinin pituus saattaa vaihdella samankin lajin eri kudoksissa
- CB1R enimmäkseen aksoneissa ja aksonipäätteissä, mutta myös interneuroneissa ja astrosyyteissä
- CB1R on havaittu myös perifeerisissä sympaattisissa aksonipäätteissä, joissa ne estävät noradrenaliinin vapautumista, ja enterisessä hermostossa, jossa ne inhiboivat sekä suolen liikkuvuutta että sekreetiota

Kannabinoidireseptorit: CB2-reseptorit

- Aiempi käsitys oli, että CB2-reseptoreja löytyy vain immuunijärjestelmästä, kuten pernasta, kateenkorvasta, tonsilloista, immuunijärjestelmän soluista, mutta reseptoreja on myös aivoissa, etenkin mikroglia soluissa
- CB2R ilmeisesti vaikuttavat esim alkoholin ja kokaiinin palkitsevien vaikutusten kokemiseen dopaminergisten neuronien kautta.

Kannabinoidien vaikutukset elimistössä

- Verenkierroelimistö: suorat ja epäsuorat vaikutukset verisuoniin ja verenpaineeseen
 - kannabinoidien akuutit vaikutukset ovat takykardia ja verenpaineen lievä nousu, kun taas pitkäkestoinen käyttö johtaa hypotensioon ja bradykardiaan
- Lämmönsäätely: suuret annokset aiheuttavat hypotermiaa, pienet hypertermiaa
- Lisääntyminen: THC ja anandamidi vähentävät luteinisoiva hormoni LH:n eritystä ja anandamidi myös prolaktiinin eritystä
- Ruuansulatuselimistö: vaikutuksia mm. pahoinvointiin

Kannabinoidien vaikutukset elimistössä

Kipu: kipua lievittävät vaikutukset

- FAAH (fatty acid amide hydrolase) hajoittaa anandamidin pääosin inaktiiveiksi metaboliiteiksi. Jos FAAH:n toiminta estetään, voimistuu ja pitenee anandamidivälitteinen signaali. Usea lääkeyhtiö on tutkinut FAAH:n estäjiä kipupotilailla esim. nivelrikkoon liittyvien kipujen hoidossa.
- **Syöminen: endokannabinoidipitoisuudet pienimmillään kylläisyyden aikana ja suurimmillaan juuri ennen ruokailua**
 - Suuret anandamidi- ja 2-arakidonyyliglyserolipitoisuudet liittyvät syömisen aloittamiseen ja aiheuttavat ylensyömistä. Kummankin endokannabinoidin vaikutuksen välittänevät CB1 -reseptorit, joiden antagonistina rimonabantti estää nämä vaikutukset
 - THC lisää ruokahalua

Endokannabinoidijärjestelmä ja riippuvuus

- Mesokortikolimbinen järjestelmä (dopaminergisten neuronien verkosto alkaen VTA:sta ja substantia nigrasta, joista on yhteydet nucleus accumbensiin ja muihin limbisen järjestelmän rakenteisiin kuten amygdalaan ja hippokampukseen sekä prefrontaaliselle aivokuorelle) on keskeisellä sijalla käyttäytymisen motivaation ja palkitsevuuden kokemuksen kanssa
- Endokannabinoidijärjestelmä moduloi dopaminergisiä neuroneita GABA- ja glutamatergisen viestinvälityksen kautta
- THC:n vaikutukset muistuttavat anandamiinin vaikutuksia

Endokannabinoidijärjestelmän julkisuuskuva

Lähde: hamppumaa.fi

ENDOKANNABINOIDIJÄRJESTELMÄN PERUSTOIMINNOT: "RENTOUDU, SYÖ, NUKU, UNOHDA JA SUOJELE"

Endokannabinoidijärjestelmä on kuin silta kehon ja mielen välissä. Sitä ymmärtämällä voi alkaa nähdä mekanismin, joka vaikuttaa aivojen toimintaan, fyysiseen terveydentilaan ja sairauksien hoitoon. [2](#)

Vuonna 1998 Professori Di Marzo kiteytti endokannabinoidijärjestelmän perustoiminnot sanoin "rentoudu, syö, nuku, unohda ja suojele". ([2](#), [3](#))

Endokannabinoidijärjestelmä on ainakin nisäkkäillä, linnuilla, liskoilla ja kaloilla tunnettu reseptoriverkosto [7](#). Endokannabinoidien tutkimus on nuorta ja alituisesti kehittyvää. Uusia ja yllättäviä löytöjä ilmenee säännöllisesti. Havainnot endokannabinoidijärjestelmän toiminnoista ja evoluutiosta paljastavat uutta tietoa siitä, miten kannabinoidit vaikuttavat terveyteen ja sairauksien hoitoon. [8](#), s. 53

Endokannabinoidijärjestelmään voidaan vaikuttaa lisäämällä eksogeenisiä, eli ulkoisia kannabinoideja, jotka liittyvät niitä vastaanottaviin kannabinoidireseptoreihin, tai vaikuttamalla endokannabinoidien pilkkoontumiseen liittyviin entsyymeihin **12**. Lisäksi endokannabinoidien tasapainoon voidaan vaikuttaa liikunnalla **13**.

Uusimpien tutkimusten pohjalta Ethan Russo, neurologiaan erikoistunut lääkäri ja tutkimuksen ja kehittämisen ohjaaja kansainvälisestä kannabis ja kannabinoidi-instituutista (ICCI), sekä monet muut alan tutkijat teorisoivat, että endokannabinoidijärjestelmän tarkoituksena onkin ylläpitää tasapainoa kehon eri järjestelmissä hidastamalla ja nopeuttamalla prosesseja tarpeen mukaan **14**. Hänen mukaansa monet sairaudet johtuvatkin endokannabinoidijärjestelmän puutostiloista **15**.

“..hypothesis is that all humans have an underlying endocannabinoid tone that is a reflection of levels of the endocannabinoids, anandamide (arachidonylethanolamide), and 2-arachidonoylglycerol, their production, metabolism, and the relative abundance and state of cannabinoid receptors. Its theory is that in certain conditions, whether congenital or acquired, endocannabinoid tone becomes deficient and productive of pathophysiological syndromes.”

Review > Cannabis Cannabinoid Res. 2016 Jul 1;1(1):154-165. doi: 10.1089/can.2016.0009. eCollection 2016.

Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes

Ethan B Russo ¹

Juoksemalla pilveen eli endokannabinoidijärjestelmän aktivointi urheilemalla

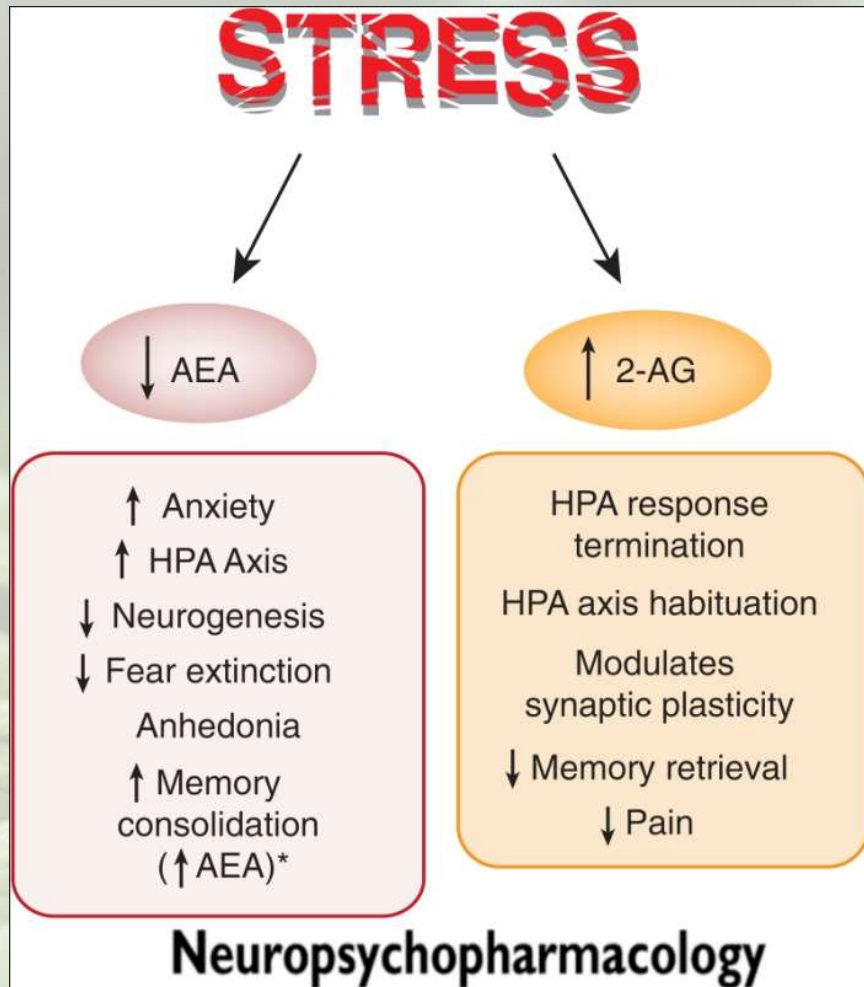
- ”Runners high” on jo pidempään yhdistetty endokannabinoidijärjestelmään (euforia, kipujen lievittyminen, ahdistuksen poisto)
- Myös laulamisen on todettu nostavan anandamiinitasoa ja pyöräilyn ja lukemisen oleoylethanolamiinitasoa (Stone ym. 2018)
- Kohonnut OEA--> lisääntynyt ruokahalu; kohonnut AEA -> itsensä täydeksi kokemisen kokemus (Stone ym. 2018)
- Endokannabinoiditasot siis nousevat paitsi liikunnasta, myös muista mielekkäistä toiminnoista ja vaikuttavat toiminnan palkitsevuuteen ja edelleen mahdollisesti mielialaan

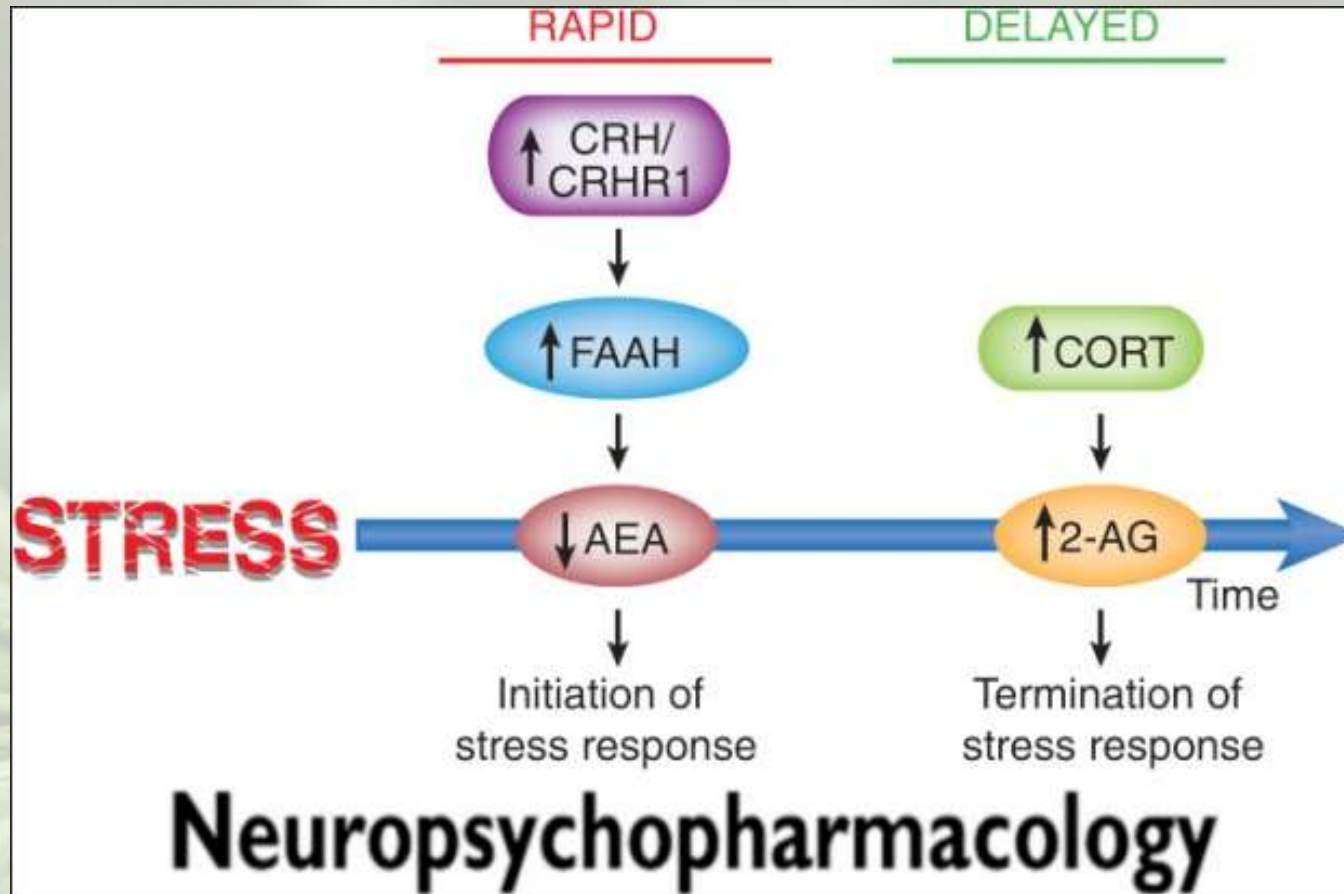
Endokannabinoidit ja stressi (Korkeila 2008)

- Endokannabinoidijärjestelmä on mukana edistämässä rentoutumista, rauhoittumista, lepoa, unensaantia ja häiritsevien muistojen unohtamista
 - vaikuttaa suojelemalla hermosoluja tulehdusta edistävien ja sytotoksisten sytokiinien vaikutuksilta estämällä niiden pääsyä aivo-veriестeen läpi (TNF- α ja IL-1)
 - suojelee hermosoluja myös paikallisesti vähentämällä sytokiinineritystä ja typpioksidin saatavuutta.
- Aivojen endogeenikannabinoidijärjestelmä muokkaa myös stressin vaikutuksia hippokampuksen neurogeneesiin

Endokannabinoidit ja stressi (Morena ym. 2015)

- Endokannabinoidijärjestelmän farmakologinen tai geneettinen toiminnan häiriintyminen johtaa stressin kaltaiseen tilaan, johon liittyy mm. ahdistusta, ruokahaluttomuutta, kognitiivisen joustavuuden vähentymistä, kiihtyneisyyttä, valppauden lisääntymistä
- Järjestelmä on mukana stressireaktiossa, mutta stressi myös muokkaa sitä





THC vs. endokannabinoidit (Dhein ym. 2020)

- *Cannabis sativan* psykoaktiivinen osa tetrahydrokannabinoli ei toimi suoraan CBR-agonistina, vaan pikemminkin sen osittaisena agonistina
 - Se, miten THC vaikuttaa, riippuu järjestelmän muista ominaisuuksista kuten endokannabinoidien vaikutuksista
 - THC ei siis suoraan matki endokannabinoidien vaikutuksia, vaan aiheuttaa monimutkaisen muutoksen viestinvälitykseen
- Viime vuosina THC:n osuus kannabiksessa on kasvanut
- CB1-aktivaatio THC:lla voi vähentää neuronien kasvutekijöiden muodostumista ja vaikuttaa synapsien muodostumiseen

Endokannabinoidijärjestelmä ja palkkiot

- Dopamiiniaktiivisuus on sidoksissa kannabinoidiaktiivisuuteen: CB1R erityisen runsaasti striataalisilla alueilla, joiden rooli palkkiojärjestelmässä on tärkeä (esim. ventraalinen tegmentaalin alue VTA)
- THC lisää jyräjätutkimusten mukaan neuronien aktiivisuutta mm. VTA:ssa sitoutuessaan CB1-reseptoreihin, jotka ovat yhteydessä glutamat- ja GABAergisiin neuroneihin
- Myös muut päihteet aiheuttavat dopaminergisen aktiivisuuden potentoitumista VTA:n alueella; vain stimulantit ilmeisesti toimivat suoraan nucleus accumbensin dopaminergisissä neuroneissa, välttämällä endokannabinoidijärjestelmän suorittaman moduloinnin

(Chye et al.2019)

Endokannabinooidijärjestelmä ja riippuvuudet (Chye et al. 2019)

- Se, että jokin aine aktivoi palkkiojärjestelmää ja vahvistaa aineen himoa tms. on eri asia kuin riippuvuuden kehittyminen
- Koska endokannabinooidijärjestelmä vaikuttaa plastisiteettiin, on se merkittävässä roolissa riippuvuuden kehittämisessä
 - THC ja CBD moduloivat limbisen järjestelmän aktiivisuutta esim. emotionaalisten tehtävien aikana
 - CB1-reseptoriaktiivisuus vaikuttaa myös tunnepitoisten muistojen syntyyn
- CB1-reseptoriagonismi kiihdyttää päihteiden nauttimista, -antagonismi mahdollisesti vähentää aineiden nauttimista
 - CB1R-antagonisti rimonabantti näyttää vähentävän kannabiksen käyttöä, mutta haittavaikutuksina on tullut mm. masennusta ja itsetuhoisuutta

THC vs. CBD (kannabidioli)

- (Ainakin) eläintutkimusten perusteella THC:n ja CBD:n vaikutukset ovat vastakkaisia: esim. THC:lla ahdistuneisuutta lisäävä vaikutus, CBD:lla lievittävä
 - CBD:lla myös antipsykoottisia ja jopa riippuvuutta vähentäviä ominaisuuksia
 - Näin ollen kannabiksen vaikutus ei ole sama asia kuin THC:n vaikutus
- CBD toimii ei-kompetitiivisenä antagonistina CB1-reseptoreissa, negatiivisena allosteerisena modulaattorina → pystyy vähentämään CB1R-aktiivisuutta ilman suorien antagonistien haittavaikutuksia
 - Mahdollisesti CBD voisi toimia liitännäishoitona riippuvuuksissa esim. terapian rinnalla
- Lubman et al. 2015, Chye et al. 2019)

Endokannabinoidit ja aivojen varhaiskehitys

- CB1R ovat prenataalivaiheessa enimmäkseen mesokortikolimbisillä alueilla (vrt. laaja ekspressio aikuisiällä)
- Endokannabinoidijärjestelmä on merkittävässä roolissa aivojen kehityksen ohjelmoinnissa eli solujen määränpään päättämisessä, neuronien proliferaatiossa ja migraatiossa, synaptogeneesissä ja aksonien/dendriittien kasvussa
 - CB1R löytyy glutamatergisistä, GABAergisistä ja dopaminergisistä hermopäätteistä, joihin monet psykiatriset häiriötilat liittyvät

(Hurd et al. 2019)

Endokannabinoidit ja aivojen varhaiskehitys

- Äidin raskausaikana käyttämä kannabis vaikuttaa erityisesti mesokortikolimbiseen järjestelmään: havaittu muutoksia dopamiini D2-reseptorigeenin ilmentymisessä ko. alueella → responsiivisuus lisääntyy → vaikutukset motivaatioon, tunteiden säätelyyn, palkkiokokemukseen ja kognitioon (Hurd et al.2019)

Endokannabinoidijärjestelmän kehitys nuoruusiässä (Thorpe ym. 2020)

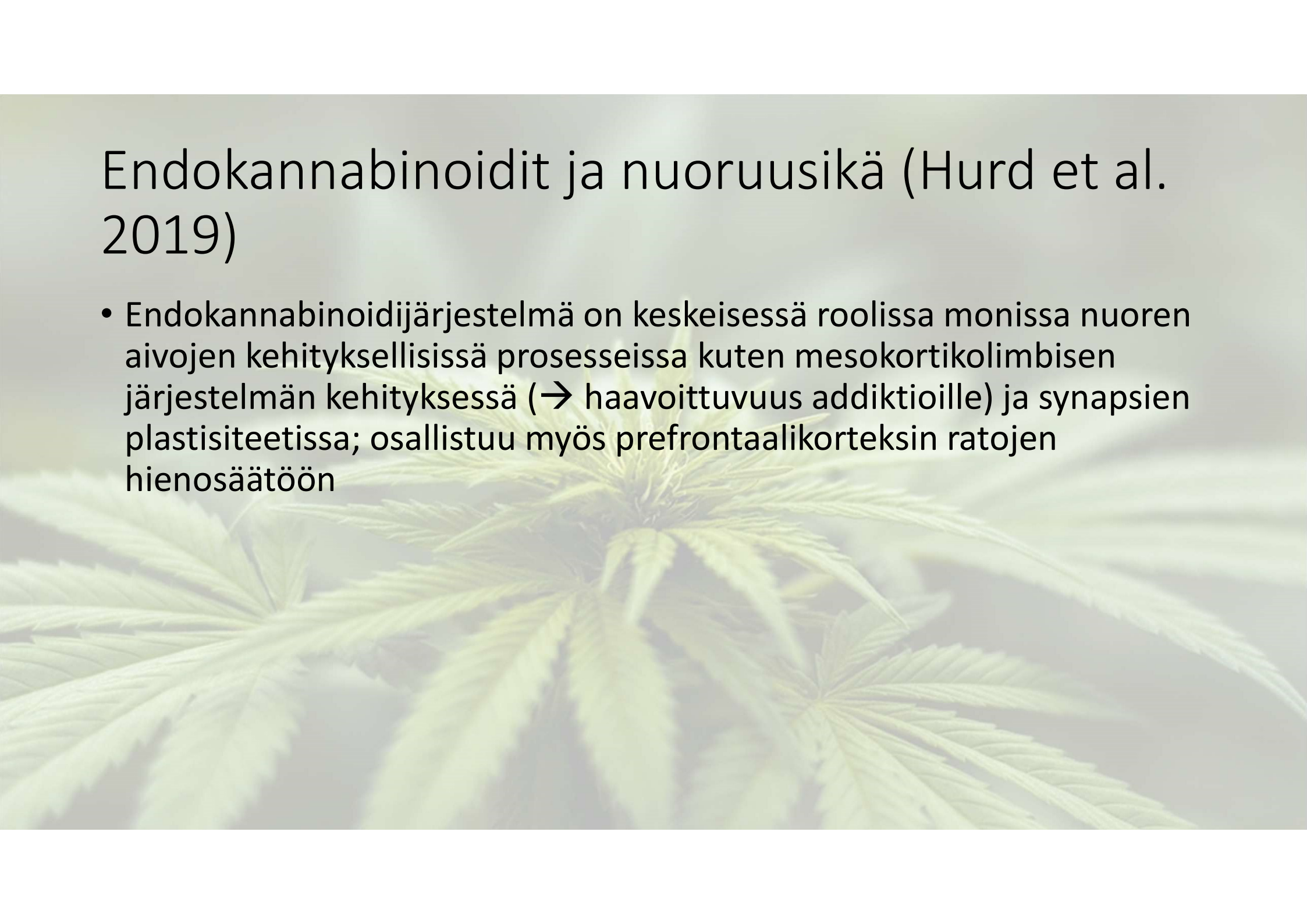
- ANA- ja 2-AG-tasot vaihtelevat nuoruudessa
- ANA-tasot korkeimmillaan keski- ja myöhäisnuoruudessa nucleus accumbensissa ja prefrontaalikorteksilla
- 2-AG-tasoissa on fluktuaatiota prefrontaalikorteksilla, mutta muuten tasot näyttävät yleisesti ottaen laskevan
- Jyrsijätutkimusten mukaan striatumin alueella on suurempi CB1R- ja CB2—kapasiteetti aikuisuudessa nuoruusikään verrattuna
- Prefrontaalikorteksilla CB1R-ekspressio joko vähenee, lisääntyy tai pysyy samana nuoruusiässä (! Tutkimuksissa ristiriitaisia tuloksia)

Endokannabinoidit ja kortikolimbisten alueiden kehitys (Meyer et al. 2018)

- Endokannabinoidijärjestelmä on keskeisessä roolissa myös ekskitaatio-inhibitiobalanssin kehittämisessä
 - Mukana myös pruningissa (tarpeettomien yhteyksien karsimisessa) ja tarpeellisten yhteyksien vahvistamisessa
- Endokannabinoidijärjestelmän uskotaan olevan mukana hermoverkkojen sisäisten ja välisten yhteyksien synkronoinnissa, mikä vaikuttaa prefrontaalikorteksin tiedonkäsittelykapasiteettiin, ehkä pysyvästikin
 - Eläintutkimuksissa on havaittu, että nuoruusiässä CB1R-stimulaatiolle altistuneet eläimet käsittelevät aikuisiässä tietoa nuoruusikäisen tavoin!

Endokannabinoidit ja nuoruusikä (Hurd et al. 2019)

- Endokannabinoidijärjestelmä on keskeisessä roolissa monissa nuoren aivojen kehityksellisissä prosesseissa kuten mesokortikolimbisen järjestelmän kehityksessä (→ haavoittuvuus addiktioille) ja synapsien plastisiteetissa; osallistuu myös prefrontaalikorteksin ratojen hienosäätöön



Kannabinoidit ja aivojen kehitys (mm. Trezza ym. 2008)

- Kannabinoidialtistus aivojen kehityksen aikana (huom.sikiökaudelta alkaen) vaikuttaa katekolaminergisen, serotonergisen, GABAergisen, glutamatergisen ja opioidijärjestelmän kehitykseen
- Kannabinoidireseptoreilla näyttää olevan aivojen kehityksen yhteydessä neuroprotektiivisiä ominaisuuksia

Endokannabinoidit ja ahdistus (Meyer ym.2018)

- Yleisesti ottaen lisääntynyt endokannabinoidijärjestelmän aktiivisuus vähentää pelko- ja ahdistuneisuusreaktioita
- Kortikolimbisen järjestelmän kehitys nuoruusiässä tekee siitä erityisen haavoittuvan, koska endokannabinoidijärjestelmän kehityksessä näyttää tapahtuvan erityisen paljon kyseisillä aivoalueilla (esim. CB1-reseptoriekspressiossa ja reseptorien toiminnassa muutoksia)

Endokannabinoidit ja ahdistus jatk.

- ulkoiset modulaattorit kuten stressi ja kannabis voivat aiheuttaa pitkäkestoisia muutoksia mm. HPA-akselin toimintaan (→ stressireaktiot, pelkojen kehittyminen)
- Esimerkiksi basolateraalisen amygdalan AEA-tasojen lasku näyttää kiihdyttävän HPA-akselin reaktiivisuutta ja aiheuttaa stressiin liittyvä käyttäytymistä (joka voi edelleen johtaa ahdistuneisuuteen)
- Kortikotropiinia vapauttava hormoni CRH moduloi endokannabinoidijärjestelmää: CRH indusoi FAAH:n toimintaa → AEA ja 2-AG-tasot laskevat

Kannabis ja nuoret: jyr sijätutkimuksia (Thorpe ym.)

- THC nuoruusiässä-->matalampi CB1R-proteiiniekspressio ventraalisella tegmentaalisella alueella (VTA) ja prefrontaalikorteksilla aikuisuudessa
- THC nuoruusiässä → dopaminergiset VTA:n neuronit stimuloituvat enemmän
- Käyttö nuoruusiässä voi vaikuttaa VTA-neuronien CB1R-aktiivisuuteen niin, että reseptorit reagoivat vähemmän jatkossa kannabinoideille → toleranssi kannabinoideille; mahdollisuus myös "ristitoleranssin kehittymiseen" dopaminergisessä järjestelmässä muita päihteitä kohtaan
- Proteiinimuutoksia (NR1-proteiinissa), jotka voivat liittyä NMDA-reseptorivälitteisen glutamatergisen aktiivisuuden vähentymiseen

Jyrsijätutkimuksista (Thorpe ym.)

- Krooninen THC-altistus → lisääntynyt CB2R-määrä prefrontaalikorteksin mikrogliassa (synapsien uudelleenmuokkaus? Mikroglia ja neuronien välinen kommunikaatio?)
- Nucleus accumbensin lisääntynyt anandamidi → CB1R-yliaktivaatio → plastisiteetin heikentyminen eksitatorisissa synapseissa
- THC-altistus nuoruusiässä → dopaminergisen viestinvälityksen pulmat, GABAergisten neuronien morfologian muutos
- GABAa syntetisoivan entsyymi GAD67 määrän lasku THC-altistuksen seurauksena → GABAerginen hypofunktio aikuisten prefrontaalikorteksilla! → eksitaatio-inhibitiobalanssin muutokset!

Jyrsijätutkimuksista (Thorpe ym.): käyttäytymisen muutokset

- Nuorten aivot näyttävät olevan erityisen haavoittuvat myös kannabiksen aiheuttamille käyttäytymisen muutoksille (esim. depression, ahdistuksen tyypiset oireet aikuisiässä käyttäytymistesteissä) ja esim. spatiaalisen oppimisen ja objektin mieleenpalauttamisen pulmille
- Tutkimustulokset ovat hieman ristiriitaisia ja ainakin osittain riippuvaisia metodologiasta, mutta yleisesti ottaen nuorten kannabiksen käytöllä näyttää olevan enemmän haitallisia seurauksia
- Kannabiksen käyttö nuoruudessa näyttää lisäävän riippuvuuden kehittymisen riskiä aikuisuudessa (esim. THC nuorille annettuna lisäsi heroiinin itseannostelua aikuisuudessa)

Jyrsijätutkimukset: sukupuoliéroista (Thorpe ym.)

- Sukupuolieroja havaittu mm. CB1R-proteiini- ja lähetti-RNA-ekspressiossa ja G-proteiinisitoutumisessa; naisilla matalammat CB1R-tasot prefrontalisella kuorikerrosalueella aikuisuudessa
- Eroja myös mm. siinä, miten CB1R-aktivaatio vaikuttaa GABA- ja glutamatergiseen neurotransmissioon, ja siinä, miten käyttäytyminen muuttuu (naisilla oppimisen pulmat vs. miehillä liikunnallisen aktiivisuuden vähentyminen)
 - Toisaalta ahdistuneisuudessa, objektin mieleenpalauttamisessa ja amfetamiinin palkitsevissa vaikutuksissa ei havaittu sukupuoliéroja

Cannabis and the Developing Brain: What Does the Evidence Say?

- Jacobus et al. 2019: tutkimusten valossa näyttää siltä, että kannabiksen käyttö nuoruudessa sisältää enemmän riskejä kuin hyötyjä
- Kannabiksen käytön aloittamisikä, runsaus ja jatkuminen ennustavat negatiivisia vaikutuksia keskushermoston kehitykseen ja kognitiivisiin toimintoihin, myös käyttäytymiseen (mm. depression riski kasvaa)

6+ Year Investigation		<i>Primary Result</i>
<i>Author (Year)</i>	<i>Average Age</i>	
Nguyen-Louie et al. (2015)*	13–17	↓ Psychomotor speed
Jacobus et al. (2016)*	13–19	↓ Cortical thinning trajectory (cannabis)
Nguyen-Louie et al. (2017)*	13–20	↓ Cognitive inhibition and memory performance
Infante et al. (2018)*	13–19	↓ Cortical surface reduction (cannabis)
Wade et al. (2019)*	13–22	↑ Left lateral orbitofrontal cortex volume prior to cannabis use linked to cannabis use in young adulthood

Miten kannabis vaikuttaa nuoriin?

- Psykoosiriski, ahdistuneisuusriski, masennusriski nousevat
- Muistin ja oppimiskyvyn ongelmat
- Toiminnanohjauksen ongelmat, prosessointinopeus, tarkkaavuuspulmat
- Mahdolliset rakenteelliset muutokset (ristiriitaisia tutkimustuloksia)
 - Huom. Rakenteellisia muutoksia (harmaan aineen vähentymistä) on havaittu erityisesti alueilla, joilla CB1R on runsaasti
- Varhainen kannabiksen käyttö yhdistetty myöhempään matalampaan koulutustasoon ja sosioekonomiseen asemaan (esim. Lubman et al, Dhein)

Endokannabinoidijärjestelmä nuoruudessa

- Poikkeavuudet endokannabinoidijärjestelmän toimimisessa on yhdistetty kannabiksen haittoihin kuten muistin ja oppimisen pulmiin: tutkimuksissa on osoitettu esim. kannabinoidien antamisen häiritsevän hippokampuksesta riippuvaisten tehtävien suorittamista ja on esitetty, että pitkäkestoinen kannabinoidialtistus haittaa muistijälkien syntymistä (hippokampuksen avulla)
- Kielteiset elämäntapahtumat voivat vaikuttaa endokannabinoidijärjestelmän kehitykseen ja lisätä haavoittuvuutta kannabiksen haitoille (esim. jyr sijätutkimuksissa ero emosta)
- Endokannabinoidijärjestelmä on mukana hermosolujen erilaistumisessa, ylläpidossa ja pruningissa sekä valkean aineen kehityksessä (ks. Kuva seuraavassa diassa)

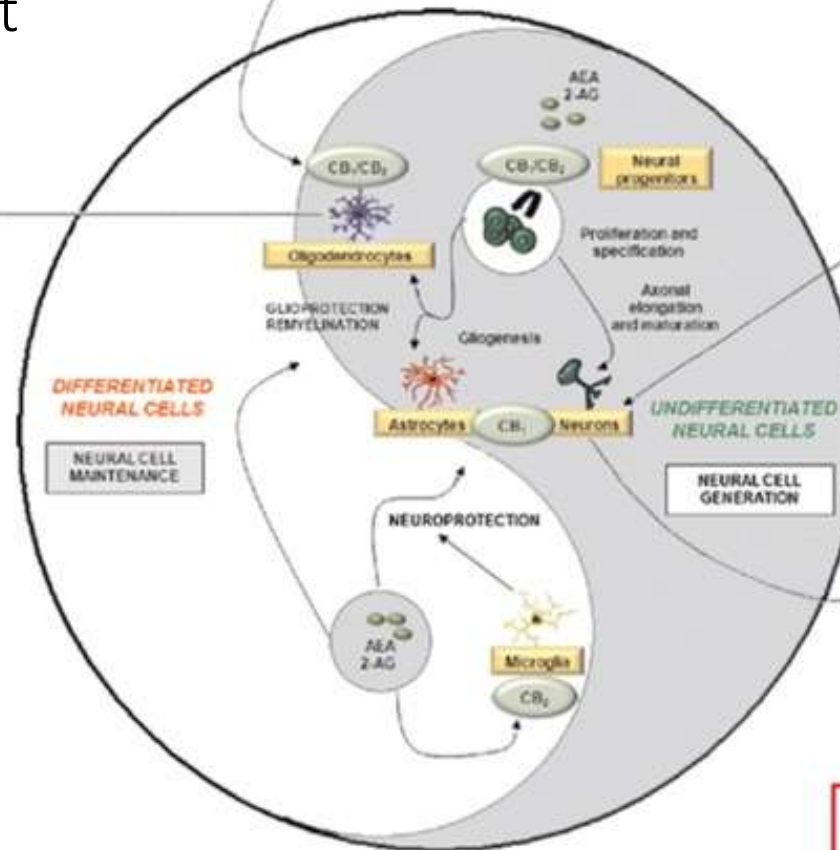
(Lubman et al.2015)

Lubman et al. 2015:
kannabis ja nuoret aivot

1. The presence of CB1 receptors in oligodendroglial cells suggests that cannabis exposure may adversely impact oligodendroglial survival and function

2. During adolescence, apoptosis of oligodendrocyte progenitors could lead to decreased myelination and an altered trajectory of white matter development.

3. Alterations in white matter microstructure may underlie some of the cognitive and emotional impairments seen in long-term, heavy cannabis users.



1. Exposure to cannabis disrupts the transmission of glutamate, which plays an important role in synaptic pruning

2. Alterations in synaptic pruning during adolescence are likely to impact the development of brain regions that are maturing during this period, particularly the prefrontal cortex

3. Disinhibition of prefrontal functions may underlie the cognitive deficits seen in heavy cannabis users, and could lead to the development of schizophrenia-like symptoms

Kannabis ja psykoosi

- Skitsofreniassa, mutta myös masennuksessa, on todettu poikkeavuuksia CB1-reseptorisitoutumisessa frontaalisilla alueilla ja ventraalisessa striatumissa
- Nuoruusiän kannabiksen käytön ja psykoosiriskin yhteys on osoitettu selkeästi, eikä ole selitettävissä pelkästään sillä, että jo valmiiksi prodromaalioireista kärsivät pyrkisivät lievittämään oireitaan kannabiksella (prodromaalioireiset eivät käytä erityisen paljon kannabista, ja kannabiksen käyttö on alkanut ennen oireita)
- Mitä aikaisemmin kannabiksen käyttö alkaa, sitä haitallisempaa se on myös psykoosiriskin kannalta
- Toisaalta vain pieni osa kannabiksen käyttäjistä sairastuu psykoosiin → perimän ja ympäristön osuus tietysti tärkeä...

(mm. Trezza et al. 2008)

Kannabis ja psykoosi

- Klassikotutkimus Ruotsista (Andréasson et al., 1987): 50 000 miehen kohortin seuranta osoitti, että ne, jotka olivat käyttäneet kannabista 18 vuoden ikään mennessä olivat kaksinkertaisessa riskissä saada skitsofreniadiagnoosin – Krooninen käyttö jopa kuusinkertaisti riskin
- • THC:n vaikutusten kääntöpuolena on CBD, jota on tutkittu skitsofrenian hoidossa mm. placebokontrolloituna ja amisulpiridiin verrattuna, lupaavin tuloksin – Lisää tutkimuksia aiheesta tulossa

Take home message

- Endokannabinoidijärjestelmällä on hyvin merkittävä rooli niin kehittyvissä kuin aikuisen aivoissa (mm. stressiin ja ylipäätään neuromodulaatioon liittyen)
- Koska endokannabinoidijärjestelmänkin kehitys on nuoruusiässä kesken, ei ole hyvä idea sotkea sitä päihteillä: esim. valkean aineen kehitys ja pruning eli tarpeettomien synapsien karsiutuminen häiriintyvät
- Jos haluat chillaila luonnontuotteilla, älä valitse kannabista



Kiitos!



Lähteet

- Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987 Dec 26;2(8574):1483-6. doi: 10.1016/s0140-6736(87)92620-1. PMID: 2892048.
- Chye, Y., Christensen, E., Solowij, N., & Yücel, M. (2019). The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 10, 63. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00063>
- Dhein S. Different Effects of Cannabis Abuse on Adolescent and Adult Brain. *Pharmacology*. 2020;105(11-12):609-617. doi: 10.1159/000509377. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32629444.
- Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov MV, Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M. Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *J Neurosci*. 2019 Oct 16;39(42):8250-8258. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1165-19.2019. Erratum in: *J Neurosci*. 2020 Jan 8;40(2):493. PMID: 31619494; PMCID: PMC6794936.
- Jacobus J, Courtney KE, Hodgdon EA, Baca R. Cannabis and the developing brain: What does the evidence say? *Birth Defects Res*. 2019 Oct 15;111(17):1302-1307. doi: 10.1002/bdr2.1572. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31385460; PMCID: PMC7239321.
- Knaappila, N., Marttunen, M., Fröjd, S. *et al*. Changes in cannabis use according to socioeconomic status among Finnish adolescents from 2000 to 2015. *J Cannabis Res* 2, 44 (2020). <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00052-y>

Lähteet

- Korkeila J: Stressi, tunteiden säätely ja immunitetti. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2008;124(6):683-92. Teema: Psykosomatiikka.
- Lubman DI, Cheetham A, Yücel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther*. 2015 Apr;148:1-16. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.009. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25460036.
- Markku J, Savolainen, Tuija Huusko, Anna-Maria Keränen, Sari Lindeman, Annakaisa Reponen ja Hannu Koponen. Endokannabinoidit ; monivaikutteinen välittäjäainejärjestelmä mielihyvän ja syömiskäyttäytymisen säätelyssä. *lÄÄKETIETEELLINEN AIKAKAUSKIRJA DUODECIM* 2004;120(12):1457-65
- Meyer HC, Lee FS, Gee DG. The Role of the Endocannabinoid System and Genetic Variation in Adolescent Brain Development. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):21-33. doi:10.1038/npp.2017.143
- Morena, M., Patel, S., Bains, J. *et al*. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacol* **41**, 80–102 (2016). <https://doi.org/10.1038/npp.2015.166>
- Scherma, M., Masia, P., Satta, V. *et al*. Brain activity of anandamide: a rewarding bliss?. *Acta Pharmacol Sin* **40**, 309–323 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0075-x>
- Stone NL, Millar SA, Herrod PJJ, Barrett DA, Ortori CA, Mellon VA, O'Sullivan SE. An Analysis of Endocannabinoid Concentrations and Mood Following Singing and Exercise in Healthy Volunteers. *Front Behav Neurosci*. 2018 Nov 26;12:269. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00269. PMID: 30534062; PMCID: PMC6275239.
- Thorpe HHA, Hamidullah S, Jenkins BW, Khokhar JY. Adolescent neurodevelopment and substance use: Receptor expression and behavioral consequences. *Pharmacol Ther*. 2020 Feb;206:107431. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107431. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31706976.
- Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJ. Cannabis and the developing brain: insights from behavior. *Eur J Pharmacol*. 2008 May 13;585(2-3):441-52. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.01.058. Epub 2008 Mar 18. PMID: 18413273.