

Nuoren kehittyvät aivot ja päihteet

PÄIHDELÄÄKETIETEEN PÄIVÄT 7.3.2019

OUTI KAARRE, ERL,
TOHTORIKOULUTETTAVA
NIUVANNIEMEN SAIRAALA JA UEF

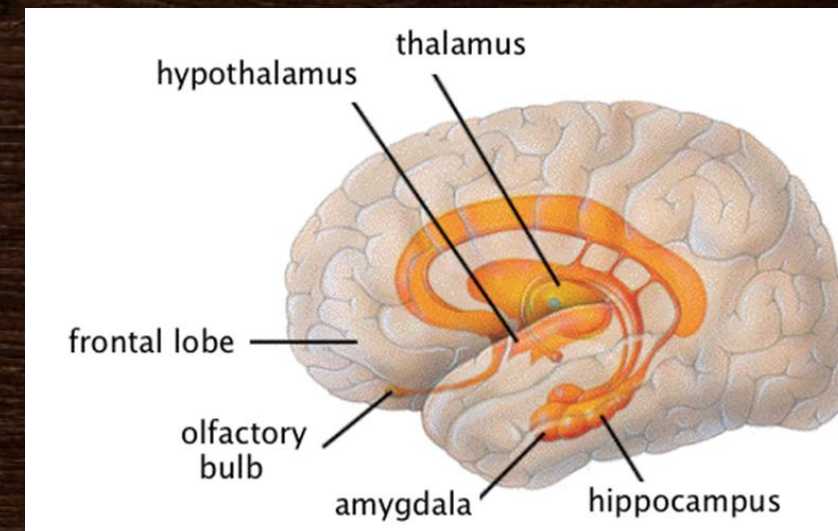
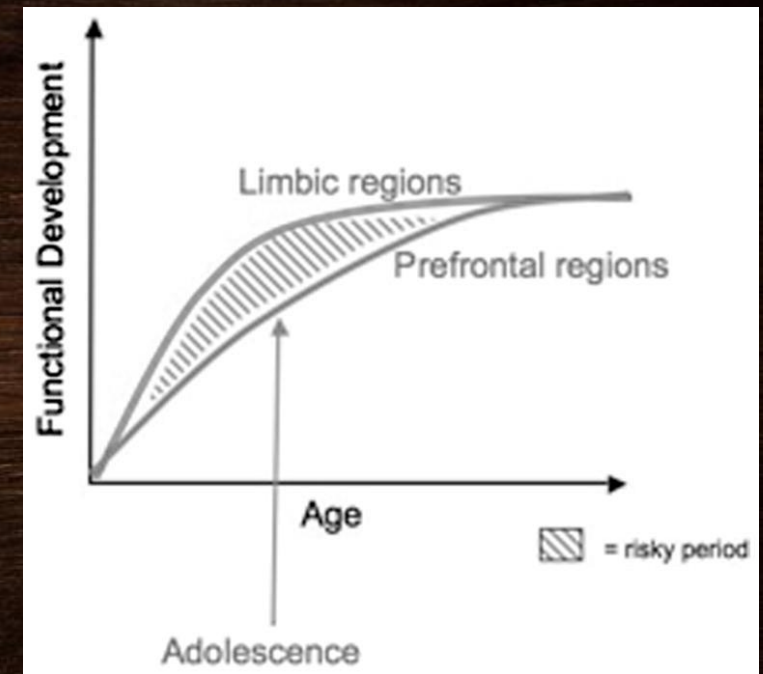
Sisältö

- Nuoren kehittyvät aivot...
 - Perusasiat aivojen kehityksestä nuoruusiässä
- ... Ja päihteet:
yleistä, alkoholi, kannabis ja nikotiini
- KYS ja UEF Nuoret ja alkoholi-tutkimusprojekti lyhyesti



Nuoruusikäisen aivot

- Klassinen teoria aivojen kehityksestä on ”limbinen järjestelmä edellä”, ”bottom-up”-tyylisesti (kuva: Casey et al.,2008)
- Limbinen järjestelmä (amygdala, hippokampus ja hypothalamus)
 - Nuorilla aktiivisempi kuin aikuisilla sosiaalisissa tilanteissa ja päätöksenteossa → virhetulkinnat, ”tunteisiin meneminen”
 - Prefrontaalikorteksi suitsii toimintaa aikuisilla



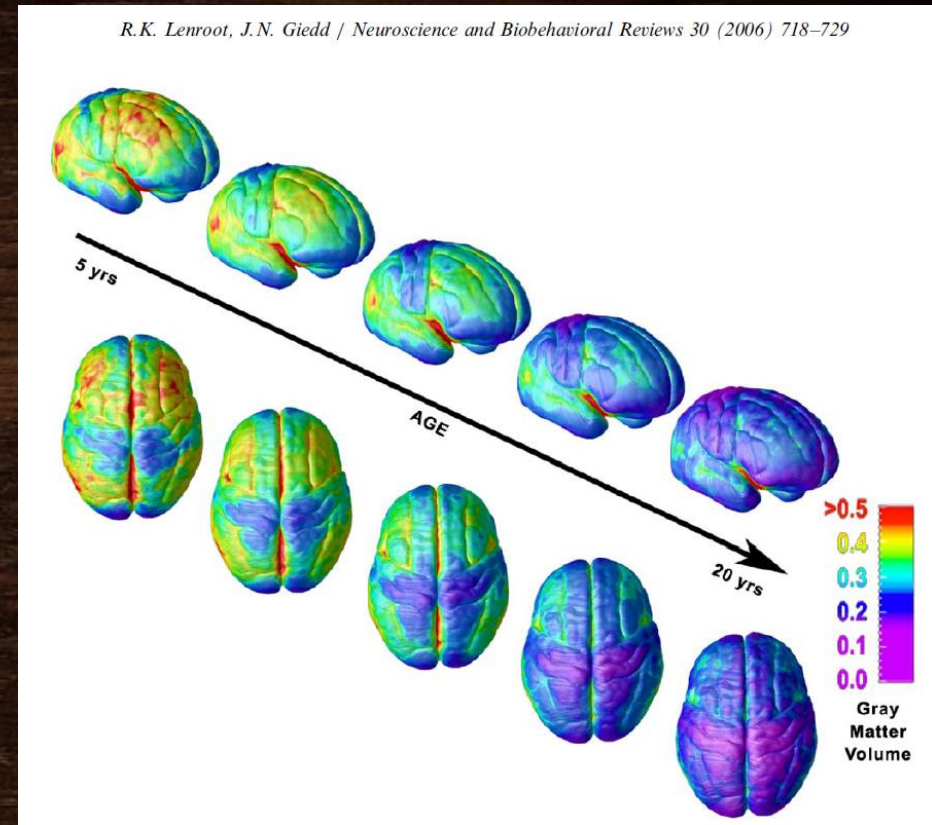
Nuoruusikäisen aivot

- Prefrontaalikorteksin kypsyminen viimeisenä altistaa nuoret impulsiivisuudelle, riskien ottamiselle ja palkkiohakuisuudelle, usein seurauksista välittämättä
- Toisaalta nuoren aivojen kehityksen keskeneräisyys ja sen myötä plastisiteetti on mahdollisuus resilienssille etenkin riippuvuuden kehityksen suhteen (esim. Sariaslan et al., 2012)
 - Tässä keskeisellä sijalla myös suojaavat tekijät kuten vanhempien tuki ja sitoutuminen kouluun
- Välittäjäainetasojen muutokset (esim. Arain et al. 2013)
 - Dopamiinin määrän lasku → mielialojen vaihtelut, tunteiden säätelyn vaikeus
 - Serotoniinin määrän lasku → impulssikontrollipulmat
 - Melatoniini → unen tarpeen kasvaminen

Harmaa ja valkea aine

- Pruning: käyttämättömiä synapseja karsiutuu pois (harmaan aineen määrä vähentyy)
 - Harmaan aineen määrä korkeimmillaan juuri ennen puberteettia
 - Glutamatergisistä synapseista noin 1/3 karsiutuu, (kun taas GABAergiset synapsit suurelta osin säästyvät, muodostaen inhibitoristen interneuronien verkon)
- Myelinisaatio: myeliinituppien kasvu → viestinvälitys tehostuu
 - Jatkuu pitkälle aikuisikään
 - Valkean aineen määrä kasvaa
 - Sukupuolihormonit mukana; estradioli ja progesteroni lisäävät kortiko-kortikaalista ja subkortiko-kortikaalista konnektiviteetta, testosteroni vähentää subkortiko-kortikaalista konnektiviteettia, mutta lisää subkortikaalisten alueiden välistä konnektiviteettia

(mm.Arain et al.2013, Giedd et al. 2006)



Endokannabinoidijärjestelmästä

- Endokannabinoidijärjestelmän kehitys on vielä kesken nuoruusiässä → kannabiksen käytön on esitetty olevan erityisen haitallista nuoruudessa
- Endokannabinoidijärjestelmä on mukana aivojen kehityksen säätelyssä
 - Prefrontaalikorteksin ekskitaatio-inhibitiotasapainon säätely
 - HPA-akselin kehitys → stressi- ja pelkoreaktiot
 - Kortikolimbisten yhteyksien kehittyminen

Meyer et al. 2018

Nuoret ja päihteet; yleistä



- Eläintutkimusten mukaan nuoret ovat aikuisia alttiimpia
 - Nikotiinin, alkoholin ja kannabinoidien, muttei stimulanttien (MDMA, metamfetamini) haitallisille vaikutuksille
 - Ottamaan kerralla suurempia annosmääriä (koska sietävät haitallisia vaikutuksia kuten sedaatiota ja motoriikan heikentymistä aikuisikäisiä paremmin)
 - Päihteiden toivotuille vaikutuksille (esim. palkkiovaikutus, sosiaalistuminen)
(Spear, 2016)
- Päihteiden käyttö johtaa rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin, jotka voivat entisestään lisätä nuoruusiän epätasapainoa frontaalisen säätelyn ja kortiko-subkortikaalisten yhteyksien välillä, lisäten mm. impulsiivisuutta ja palkkiohakuisuutta (Nock et al., 2017)
 - Nuoruusikäiselle on tyypillistä valita välitön palkkio pitkäkestoisten seurausten pohtimisen sijaan

Riskitekijöitä nuorten päihteiden käytölle

- Perimä: alkoholistien lapsilla 3-5-kertainen riski
- Ympäristö:
 - Varhainen altistuminen traumaalille
 - Prenataaliaikainen altistuminen päihteille
 - Vanhempien tuen puute
 - Uniongelmat
 - Kaveripiirin päihteiden käyttö
 - Psykopatologia, etenkin eksternalisoivat oireet kuten käytöshäiriöt, ja ADHD
- Aivojen toiminta:
 - Huonompi suoriutuminen inhibitiota ja työmuistia mittaavissa tehtävissä
 - Pienemmät tilavuudet palkkiojärjestelmään ja kognitiiviseen kontrolliin liittyvillä aivoalueilla
 - Pienempi aivoaktivaatio toiminnanohjaustehtävissä
 - Suurempi vaste palkkioille



(Gray & Squeglia 2017)

Päihteet ja kognitio

- Alkoholin käyttö ja tupakointi 12-14-vuotiaana ennustavat myöhempää matalampaa koulutustasoa
- Alkoholi ja kannabis on yhdistetty huonompaan kielelliseen oppimiseen ja muistiin, visuospatiaaliseen hahmottamiseen, tarkkaavuuteen ja psykomotoriseen nopeuteen, stimulantit huonompaan visuaaliseen oppimiseen ja muistiin
 - Vaikutukset ainakin jossain määrin annosriippuvaisia
 - 10 vuoden seurannan aikana päihdehäiriöstä toipuneilla suoriutuminen pysyi yhtä huonona kuin häiriön aikana

(Squeglia & Gray 2016)

Päihteet ja rakenteelliset muutokset

- Alkoholin käyttö on yhteydessä harmaan aineen tilavuuden kiihtyvään vähentymiseen erityisesti frontaalisesti ja temporaalisesti ja valkean aineen määrän kasvun heikentymiseen
- Kannabiksen käyttö puolestaan on liitetty harmaan aineen tilavuuden lisääntymiseen etenkin frontaalisesti ja parietaalisesti
- Valkean aineen ominaisuudet muuttuvat alkoholin ja kannabiksen käytön myötä: pienempi integriteetti → heikommät assosiatiiviset, projektiiviset ja interhemisfääriset yhteydet

(Squeglia & Gray 2016)

Päihteet ja toiminnalliset muutokset

- fMRI-tutkimus nuorilla, jotka aloittivat päihteiden käytön: saman suoriutumistason ylläpito visuaalista työmuistia ja inhibitiota mittaavissa tehtävissä vaati suurempaa aivoaktiivisuutta
 - Toisaalta pienempi aivoaktiivisuus ennakoi päihteiden käytön aloittamista, kuten myös suurempi palkkiovaste frontaalisilla alueilla

Alkoholi ja nuoret aivot

Summary of findings on the effect of alcohol on adolescent brain development

Cognition	↓ Visuospatial functioning, learning and memory, attention
Brain volume	↓ Hippocampus, prefrontal cortex, cerebellum volume
Cortical thickness	↑ Frontal cortices (females), ↓ frontal cortices (males)
White-matter integrity	↓ White-matter integrity
Brain activation	↓ Activation before initiating alcohol use; ↑ activation post heavy drinking

- Squeglia et al. 2014

Nikotiini ja nuoret aivot

- Nikotiini on neuroteratogeeni, joka häiritsee aivojen kehitystä etenkin herkkyykskausien aikana
- Nikotiiniasetyylikoliinireseptoreja (nAChR) on runsaasti aivoissa, ja ne osallistuvat mm. mesolimbisen dopamiinijärjestelmän säätelyyn, epäsuorasti prefrontaalikorteksin dopamiinivapautumisen säätelyyn, ja hippokampuksen dopamiinivapautumisen säätelyyn sekä serotonergiseen hermoviestinvälitykseen
- Nuoruusikäisillä nikotiini lisää hermosolujen aktivaatiota enemmän kuin aikuisilla, ja sen palkitsevat vaikutukset ovat suuremmat (kuva)

(Yuan et al. 2015)

Nuoret

Enhances locomotor activity	Acute Nicotine	Decreases locomotor activity
More sensitive to nicotine's rewarding effects	Sensitivity	More sensitive to nicotine's aversive effects
Display blunted withdrawal symptoms	Nicotine Withdrawal	Display more severe withdrawal symptoms
Well tolerated; lowers aversion to high doses later in life	High Dose of Nicotine	Aversive
Enhances acquisition of cocaine, meth, and alcohol self-administration	Nicotine Pretreatment	No effects on psychostimulant or alcohol self-administration

Aikuiset

Nikotiinin vaikutuksia



- Muuttaa serotoniinijärjestelmän toimintaa: esim.kroonisen altistuksen myötä serotoniinitransportterien (SERT) määrän vähentyminen striatumissa
 - Vaikutus voi säilyä pitkään
- Lisää mesokortikaalista dopamiinivapautumista nuorilla, muttei aikuisilla
- Lisää muiden päihteiden palkitsevuutta (ainakin rotilla), mahdollisesti jopa epigeneettisillä mekanismeilla
- Saattaa heikentää keskittymiskykyä ja lisätä impulsiivisuutta ja jopa aiheuttaa depression tyypisiä oireita
- Erityinen haavoittuvuus varhaisessa nuoruusiässä (Yuan et al. 2015)

Kroonisen kannabiksen käytön vaikutukset eläimillä nuoruudessa

- Käyttäytymisen muutokset
 - Sosiaalisen käyttäytymisen ja leikin muutokset
 - Depressiiviset oireet: passiivinen coping, palkkioiden etsimisen motivaatio laskee
- Vaikeudet objektin tunnistamisessa ja työmuistissa, inhibition heikentyminen, liikunnallisen aktiivisuuden lisääntyminen
- ”Psykoosin kaltaiset oireet”
- Muutokset reaktiivisuudessa: passivoituminen, ruokahalun vähentyminen, seksuaalisen käyttäytymisen vähentyminen naarailla (esim. Lubman et al.2015)

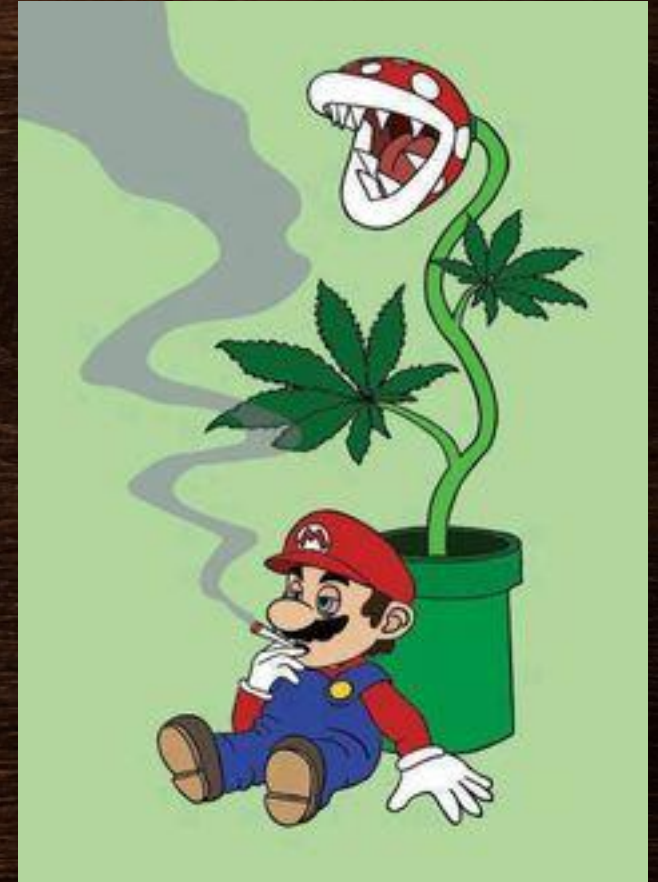


Kannabis ja nuoret aivot

- Kognitiiviset haitat hieman erilaisia kuin muilla päihteillä: etenkin tarkkaavuus, deklarativinen muisti, kognitiivinen kontrolli (Squeglia&Gray 2016)
 - Kognitiiviset haitat mahdollisesti säilyvät pidempään kuin aikuisilla käytön loputtua, eivätkä kaikilta osin välttämättä palaudu
- Haitat pahempia kuin aikuisiässä aloitetulla käytöllä; ilmeisesti mitä nuorempana alkanut käyttö, sitä suuremmat haitat (Squeglia &Gray 2016)
- Prefrontaalikorteksin kehityksen häiriintyminen:toiminnanohjaus, päätöksenteko jne.
- Genetiikka vaikuttaa psykoosiriskiin
 - COMT (catechol-O-methyltransferase)-geenivarianteilla lisääntynyt psykoosiriski etenkin yhdistettynä kuormittavaan taustaan (esim. Lubman et al. 2015)

Neuroanatomiset muutokset nuorilla

- Ristiriitaisia tuloksia (esim. Scott et al. 2019: ei juurikaan muutoksia; Orr et al 2019: jo parilla käyttökerralla muutoksia)
- Etenkin prefrontaalikorteksin volyymin muutokset (Medinan (2009) mukaan naisilla pientyminen, miehillä kasvu) näyttävät liittyvän kannabiksen käyttöön nuoruusiässä
- DTI-tutkimuksissa vähentynyt FA (fraktionaalinen anisotropia) ym. Valkean aineen muutokset: myelinisaation pulmat?
 - Alkoholin käyttö on voinut sekoittaa tutkimuksia (esim. Lubman et al.2015)



Endokannabinoidijärjestelmästä

- Skitsofreniassa, mutta myös masennuksessa, on todettu poikkeavuuksia CB1-reseptorisitoutumisessa frontaalisilla alueilla ja ventraalisessa striatumissa
- Endokannabinoidijärjestelmä mukana muistissa ja oppimisessa --> kannabiksen haittavaikutusten ilmentyminen
- Toisaalta synnynnäiset/kehitykselliset poikkeavuudet endokannabinoidijärjestelmässä voivat lisätä haavoittuvuutta kannabikselle
 - Esim. jyrstätutkimuksessa ero äidistä vaikuttanut CB1- ja CB2-ekspressioon hippokampuksessa, ligandeihin ja entsyymeihin

(esim. Lubman et al. 2015)

CANNABIS
NEED TO KNOW

Buddy wants you to know that cannabis **is not** for children. You must be 18+ to buy, use or grow.

Learn more at
Leduc.ca/Cannabis



city of
Leduc

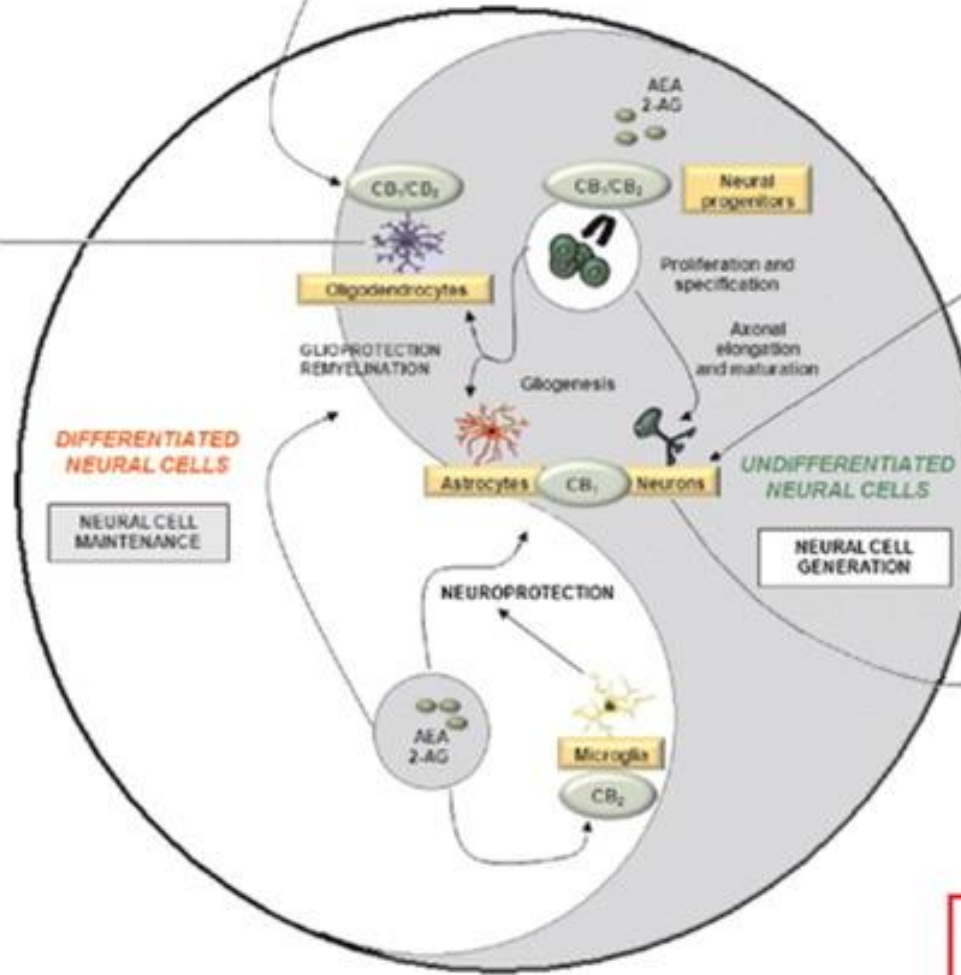


1. The presence of CB1 receptors in oligodendroglial cells suggests that cannabis exposure may adversely impact oligodendroglial survival and function

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

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.

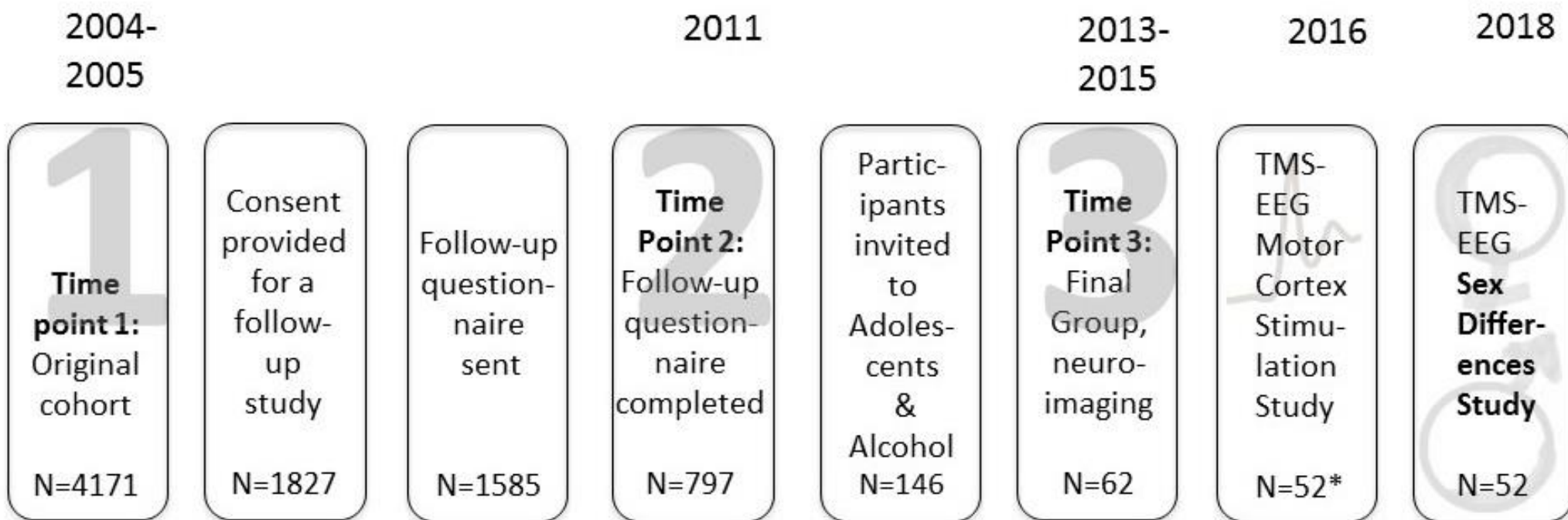


2. Alterations in synaptic pruning during adolescence are likely to impact the development of brain regions that are maturing during this period, particularly the prefrontal cortex

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

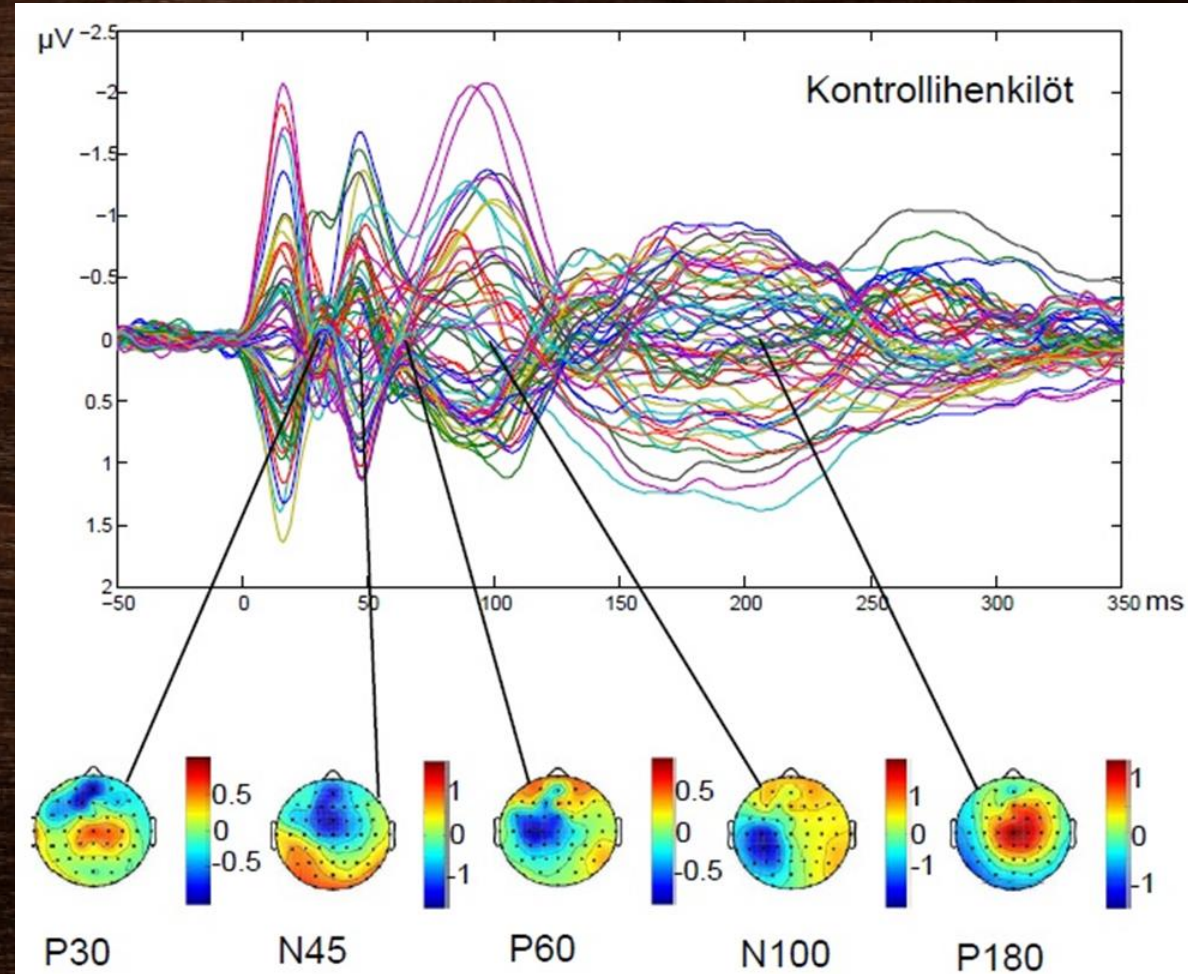
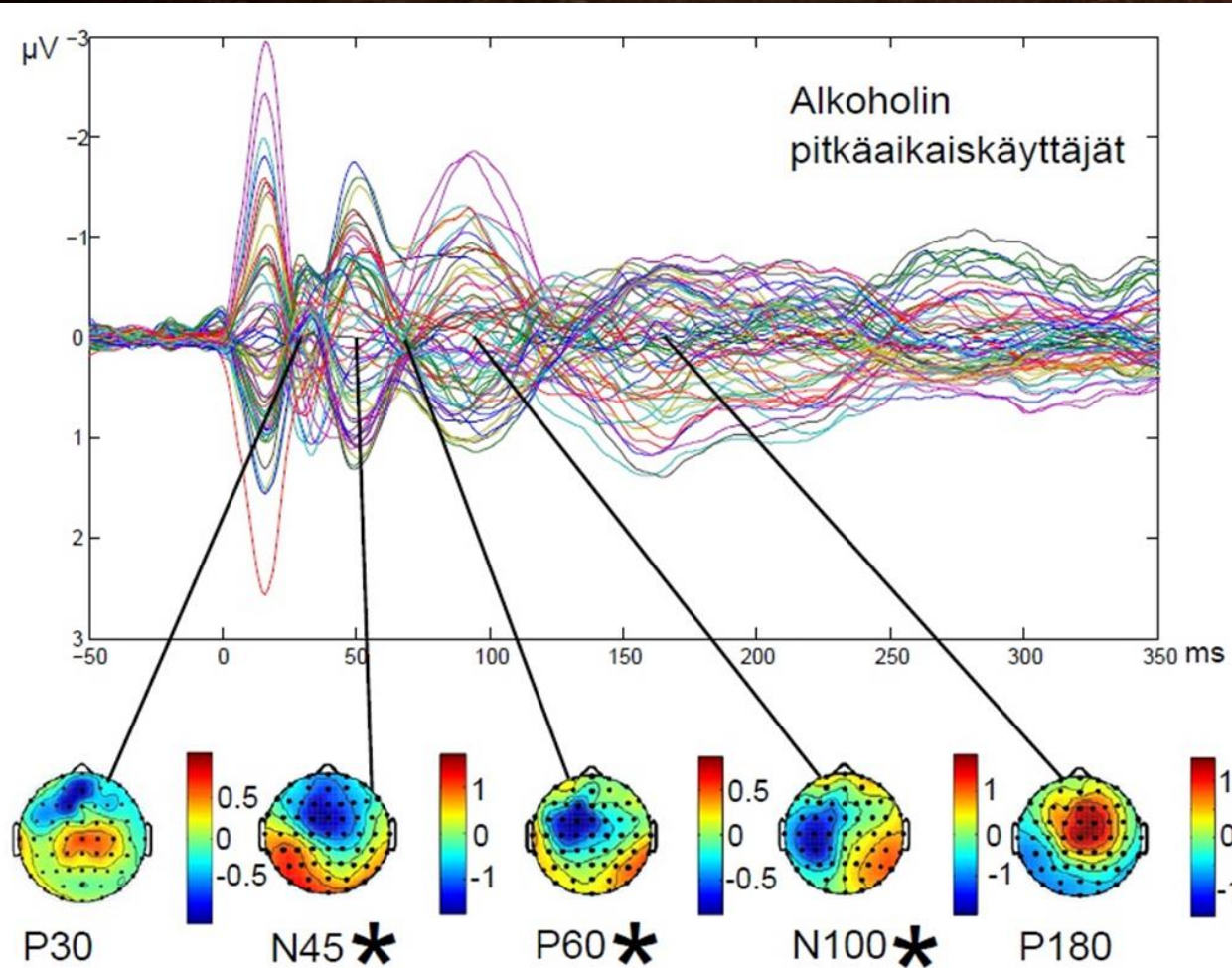
Nuoret ja alkoholi –tutkimus, KYS ja UEF

Adolescents and Alcohol – Time Line of the Study



*Kaarre et al., 2018.

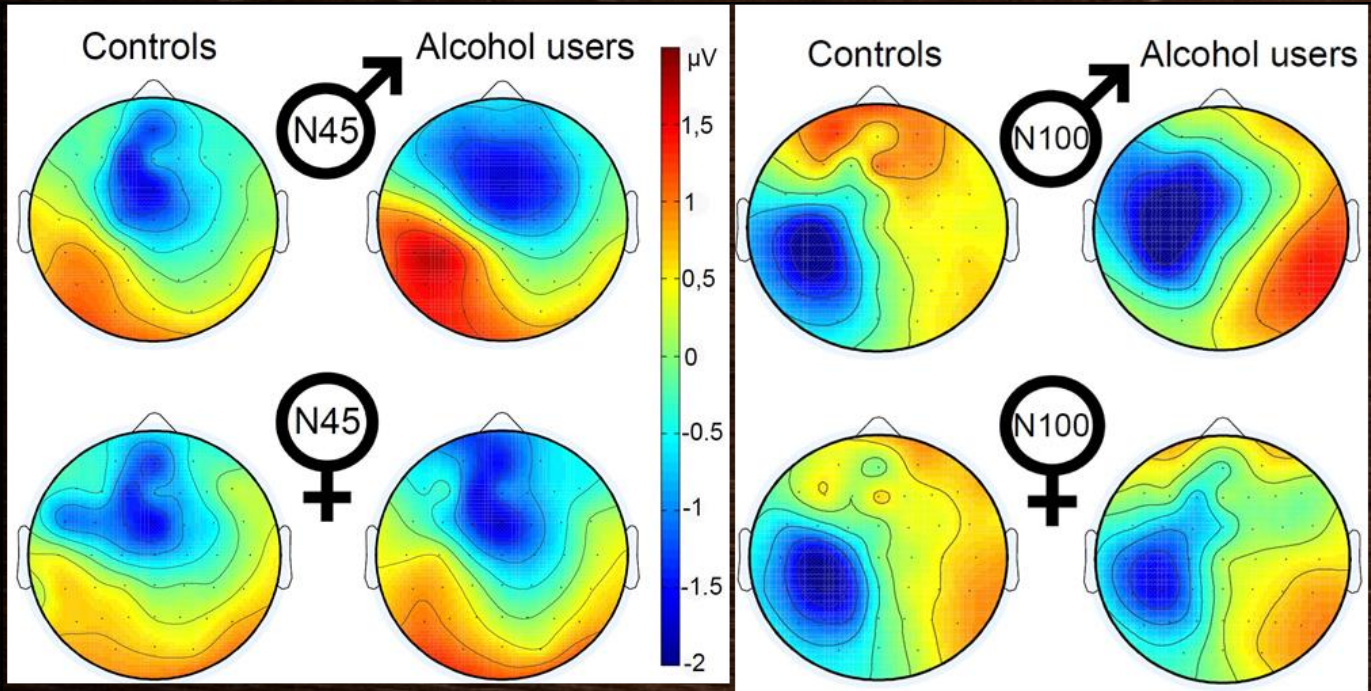
Tulokset: TMS-EEG-vasteet



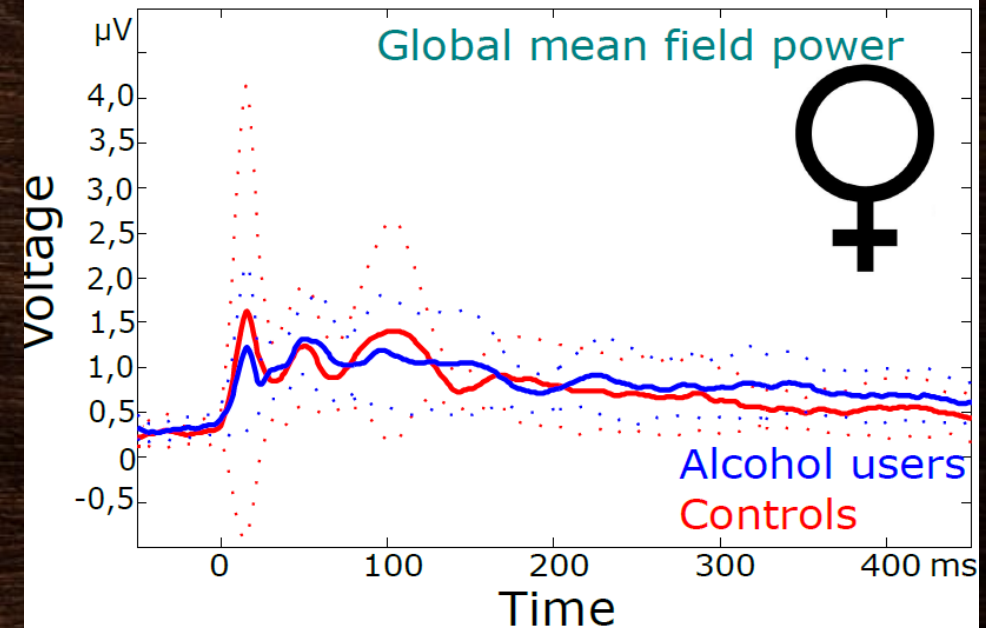
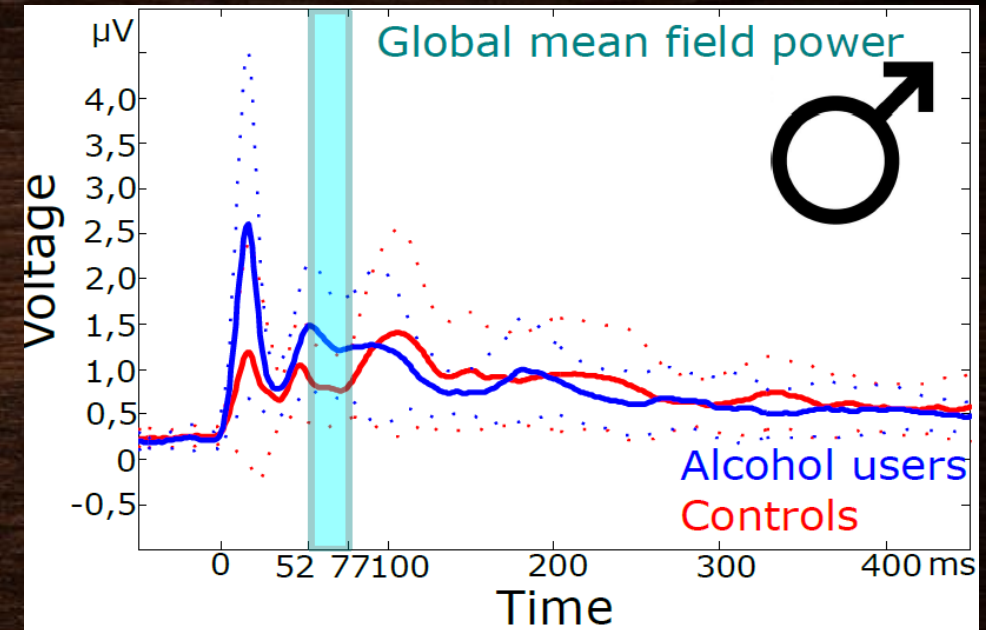
Johtopäätökset

- Tutkimuksemme osoitti, että nuoruusiässä runsaasti alkoholia käyttäneiden aivokuori reagoi voimakkaammin TMS-pulssiin, mikä havaittiin alkoholin käyttäjillä suurempana sähköisenä kokonaisaktiivisuutena (GMFP) aivokuorella ja suurempana GABA-hermovälittäjäainejärjestelmään liittyvänä aktiivisuutena (N45-TEP)
- Myös aktiivisuuden leviäminen eri aivoalueiden välillä erosi ryhmittäin P60 ja N100-vasteiden osalta.
- N45:n tiedetään kuvastavan GABA-A-välittäjäainejärjestelmän toimintaa, N100:n puolestaan GABA-B-aktiivisuutta. Jo aiemmin on osoitettu, että pitkäaikainen, alkoholimitasoinen alkoholinkäyttö muuttaa GABA-välittäjäainejärjestelmän toimintaa. Tutkimustulokset ovat linjassa aiempien havaintojen kanssa.

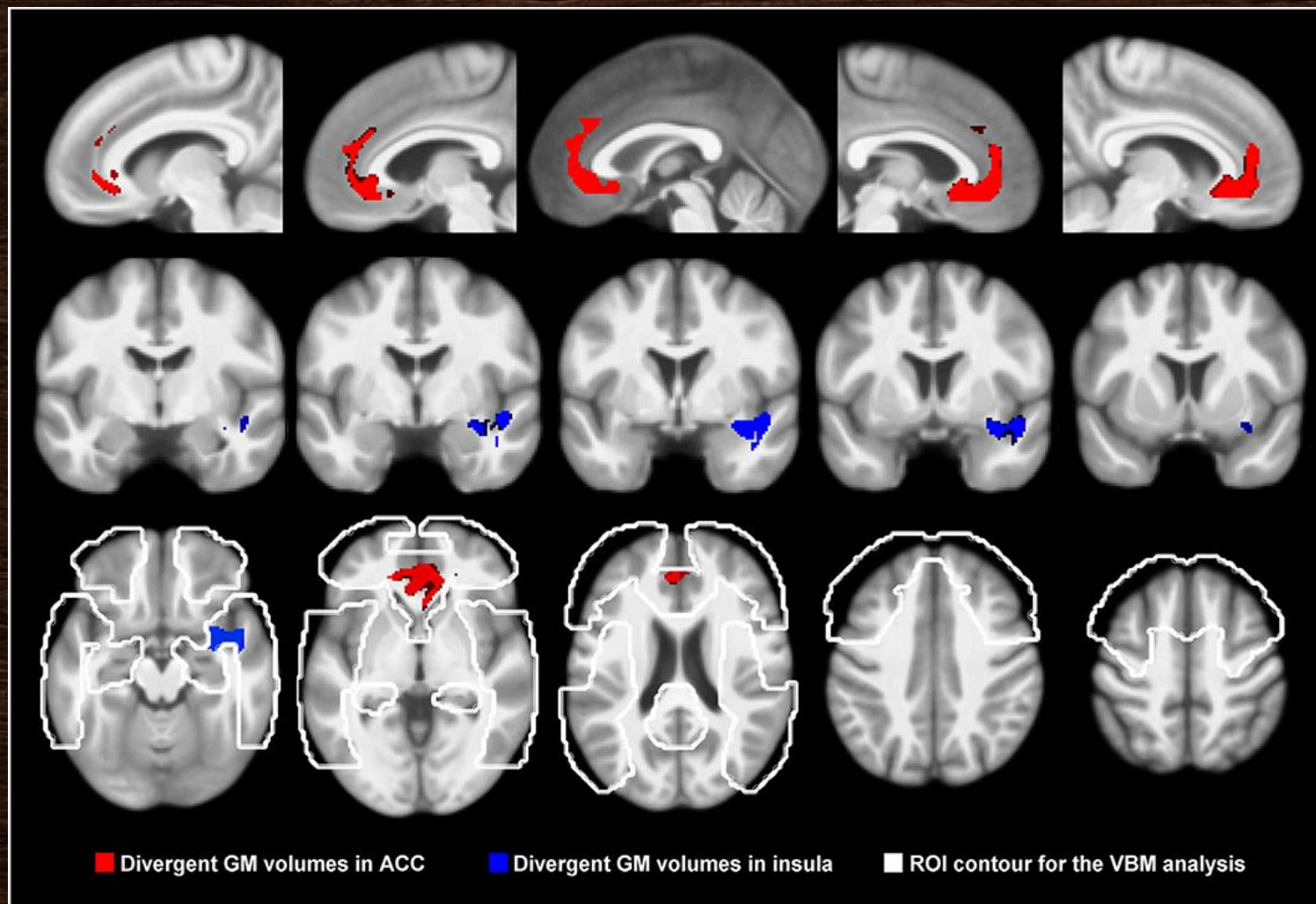
Miehet ja naiset



Kaarre et al., in preparation



Rakenteelliset muutokset



Heikkinen et al.
2016

VBM-analyysillä havaittu etummaisessa pihtipoimussa ja insulassa tilastollisesti merkitsevät erot harmaan aineen tilavuudessa (harmaan aineen väheneminen alkoholin käyttäjillä)

						EtOH	NIC	CB	COC	STIM
General Age Vulnerability						Adol>Adult	Adol>Adult	Adol>Adult	?	Adol<Adult
Cognitive/behav.										
	Spatial memory					↓=		=		
	Conditional discrimin./pattern learning					↓	↓			
	Attention						↓		(↓)	
	Obj. recognit./working memory					↓		↓	=	↓
	Pre-pulse inhibition							↓		
	Cognitive flexibility					↓				
	Risk preference					↑				
	Impulsivity/disinhibition					↑	↑			
	Retent. of adoles-typical phenotypes					↑				

Affective/Social behavior									
	Depression-like behaviors				↑		↑		
	Social interactions				↓		↓	=	↓
	Social anxiety-like behaviors				↑		↑	↓	↑
	Other anxiety-like behaviors				↑, ↓	↑	↑, ↓, =		=, ↓
Later self-admint. (same/different drugs)					↑, =	↑, =	↑, =		
Neural									
	Neurogenesis				↓				
	Cell death				↑	↑			↑
	Spines/dendritic branching				↑				

						EtOH	NIC	CB	COC	STIM
General Age Vulnerability						Adol>Adult	Adol>Adult	Adol>Adult	?	Adol<Adult
	Electrophysiol. Alterations					Y			Y	
	Neuroimmune activation					Y				
	Histone acetylation/epigenetic regulat.					Y			Y	
	Alterations in:									
		Ach				Y	Y			Y
		Glutamate/GABA				Y	Y	Y	Y	Y
		DA				Y	Y	Y	Y	Y
		5HT					Y	Y		Y
		CB						Y		
	Affected brain regions:									
		PFC				Y	Y	Y	Y	Y
		HPC				Y	Y	Y	Y	Y
		nAc				Y	Y	Y	Y	
		AMYG				Y	Y	Y	Y	Y

impaired/attenuated; ↑ enhanced; = no notable exposure effects; Y alterations reported (often complex)

Kotiin viemisiksi...



- Nuoruusiässä tapahtuva aivojen kehitys asettaa nuoret erityisen haavoittuviksi päihteiden haitallisille vaikutuksille
 - Toisaalta aivojen plastisiteetti saattaa pystyä korjaamaan osan tuhoista
- Nuoruusikäisillä päihteiden haitat vaikuttavat olevan keskimäärin suurempia kuin aikuisilla, mutta akuutit käyttöä hillitsevät haitat (esim. sedaatio) usein lievempiä ja palkitsevat vaikutukset suurempia
- Nuorten päihteiden käyttöä tulee osata epäillä ja siihen puuttua ajoissa

Kiitos!

Outi.kaarre@niuva.fi

Lähteet

Casey, B. J., Jones, R. M., & Hare, T. A. (2008). The adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 111-26.

Sariaslan A, Sharp DJ, D'Onofrio BM et al (2016) Long-term outcomes associated with traumatic brain injury in childhood and adolescence: a nationwide swedish cohort study of a wide range of medical and social outcomes. *PLoS Med* 13:e1002103.

Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R., ... Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 9, 449-61.

Lenroot RK1, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):718-29. Epub 2006 Aug 2.

Meyer, H. C., Lee, F. S., & Gee, D. G. (2017). The Role of the Endocannabinoid System and Genetic Variation in Adolescent Brain Development. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(1), 21-33.

Spear L. P. (2016). Consequences of adolescent use of alcohol and other drugs: Studies using rodent models. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 70, 228-243.

Nock, N. L., Minnes, S., & Alberts, J. L. (2017). Neurobiology of substance use in adolescents and potential therapeutic effects of exercise for prevention and treatment of substance use disorders. *Birth defects research*, 109(20), 1711-1729.

Gray, K. M., & Squeglia, L. M. (2017). Research Review: What have we learned about adolescent substance use?. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 59(6), 618-627.

Squeglia, L. M., & Gray, K. M. (2016). Alcohol and Drug Use and the Developing Brain. *Current psychiatry reports*, 18(5), 46.

Handb Clin Neurol. 2014;125:501-10. doi: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00028-8.

The effect of alcohol use on human adolescent brain structures and systems.

Squeglia LM1, Jacobus J2, Tapert SF3.

Lubman DI, Cheetham A, Yücel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther.* 2015 Apr;148:1-16

Scott JC, Rosen AFG, Moore TM, Roalf DR, Satterthwaite TD, Calkins ME, Ruparel K, Gur RE, Gur RC. Cannabis use in youth is associated with limited alterations in brain structure. *Neuropsychopharmacology.* 2019 Feb 19. doi: 10.1038/s41386-019-0347-2. [Epub ahead of print]

Orr C, Spechler P, Cao Z, Albaugh M, Chaarani B, Mackey S, D'Souza D, Allgaier N, Banaschewski T, Bokde ALW, Bromberg U, Büchel C, Burke Quinlan E, Conrod P, Desrivières S, Flor H, Frouin V, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Martinot JL, Paillère Martinot ML, Nees F, Papadopoulos Orfanos D, Paus T, Poustka L, Millenet S, Fröhner JH, Radhakrishnan R, Smolka MN, Walter H, Whelan R, Schumann G, Potter A, Garavan H. Select item 3064302616. Grey Matter Volume Differences Associated with Extremely Low Levels of Cannabis Use in Adolescence.

Heikkinen N, Niskanen E, Könönen M, Tolmunen T, Kekkonen V, Kivimäki P, Tanila H, Laukkanen E, Vanninen R. Alcohol consumption during adolescence is associated with reduced grey matter volumes. *Addiction.* 2017 Apr;112(4):604-613. doi: 10.1111/add.13697.

Kaarre O, Kallioniemi E, Könönen M, Tolmunen T, Kekkonen V, Kivimäki P, Heikkinen N, Ferreri F, Laukkanen E, Määtä S. Heavy alcohol use in adolescence is associated with altered cortical activity: a combined TMS-EEG study. *Addict Biol.* 2016 Dec 23. doi: 10.1111/adb.12486.