

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

NESPEČNOST V POVEZAVI S HORMONSKIMI
SPREMEMBAMI V ADOLESCENCI, DEPRESIJO IN
UŽIVANJEM MARIHUANE

ZAKLJUČNA NALOGA

NEŽA GABROVŠEK

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Nespečnost v povezavi s hormonskimi spremembami v adolescenci,
depresijo in uživanjem marihuane**

(Insomnia related to hormonal changes in adolescence, depression and use of marijuana)

Ime in priimek: Neža Gabrovšek
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, september 2013

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Neža GABROVŠEK

Naslov zaključne naloge: **Nespečnost v povezavi s hormonskimi spremembami v adolescenci, depresijo in uživanjem marihuane**

Kraj: Koper

Leto: 2013

Število listov: 30 Število slik: 2

Število referenc: 37

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

UDK:

Ključne besede: Nespečnost, depresija, adolescenca, marihuana

Izvleček:

Nespečnost ali pomanjkanje spanja je motnja spanja, ki povzroči nezmožnost, da zaspimo ali spimo toliko, kolikor si želimo. Nespečnost se pojavlja pri vseh starostih, vendar je najpogostejša pri starejših. Lahko se pojavi v krajšem obdobju (do 3 tedne) ali pa v daljšem (med 3-4 meseci), kar lahko vodi do težav s spominom, do depresije, razdražljivosti, ter do povečanega tveganja za srčne bolezni. Pri diplomski nalogi bom osrednjo pozornost namenila obdobju adolescence. Biološki in kulturni prehodi, ki so značilni za adolescente, vplivajo na regulacijo ter ritem spanja in budnosti. V primerjavi z mlajšimi pubertetniki naj bi mladostniki potrebovali več spanja, imeli krajši čas spanja počasnih valov, latenco za REM spanje, ter so nagnjeni k fazi zapoznelega spanja. Poleg tega kulturni faktorji, kot so npr. zgodnji začetki šolskih ur, študentska dela po šoli, obšolske dejavnosti, ter socialne aktivnosti, omejuje čas spanja in vplivajo na motnje spanja, zaradi česar so mladostniki izpostavljeni k pretirani zaspanosti. Prav tako nam številne študije kažejo povezavo med steroidnimi hormoni in nespečnostjo. Spremembe v krvnem nivoju kortizola in progesterona pri menstrualnem ciklu, ali estrogena med menopavzo, povezujemo z zvišanjem možnosti za nastanek nespečnosti. Hormonske spremembe imajo velik vpliv pri nastanku motenj spanja, kot tudi pri nastanku depresije. Vedno več raziskav potrjuje, da so v patogenezo depresije vpletene motnje uravnavanja cirkadianih ritmov. V veliki meri je glavni krivec za nastanek depresije in nespečnosti kortizol. Uživanje marihuane direktno ne povzroča motenj spanja, je pa nespečnost prisotna pri odtegnitvenem sindromu pri uživanju marihuane.

Key words documentation

Name and SURNAME: Neža GABROVŠEK

Title of the final project paper: **Insomnia related to hormonal changes in adolescence, depression and use of marijuana**

Place: Koper

Year: 2013

Number of pages: 30

Number of figures: 2

Number of references: 37

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

UDK:

Keywords: insomnia, depression, adolescence, marijuana

Abstract:

Insomnia or sleep deprivation is a sleeping disorder that causes the inability to fall asleep or to sleep the desired amount of time. Sleep deprivation can occur in any age group, but is most common among the elderly. It can occur in a shorter (up to 3 weeks) or longer (between 3 and 4 months) time span, which can lead to memory problems, depression, irritability and increased risk of heart diseases. In this thesis I will focus on the time period of adolescence. Biological and cultural transitions typical for adolescents affect the regulation and rhythm of sleeping and awakesness. In comparison to the younger groups of teenage adolescents supposedly require more sleep and have shorter times of slow-wave sleep, latency for REM sleep, and are more prone to delayed sleep-phase disorder. Beside that, cultural factors, like early school hours, after school student work, extracurricular and social activities limit the sleeping time and directly affect sleeping disorders, causing excessive sleepiness among the youth. Many studies are showing a connection between steroid hormone levels and insomnia. Changes in blood level of cortisol and progesterone in menstrual cycle or estrogen during menopause are also correlated to higher risk of insomnia. Hormonal changes have a major impact in development of sleep disorders, as well as in the development of depression. The results of research confirms that in the pathogenesis of depressive disorders is involved regulation of circadian rhythms. To a large extent the main culprit for the occurrence of depression and insomnia is cortisol. Marijuana does not directly cause a sleep disorders, but is present in a withdrawal syndrome in the use of marijuana.

Zahvala

Rada bi se zahvalila svoji družini in svojemu fantu, ki so me podpirali v času pisanja diplomske naloge.

Kazalo vsebine

1	UVOD.....	1
2	NESPEČNOST.....	4
2.1	Biološki ritmi spanja.....	4
2.2	Motnje spanja v adolescenci.....	5
3	HORMONSKO URAVNAVANJE SPANJA.....	6
3.1	Stresna os in uravnavanje spanja.....	6
3.2	Vpliv hormonskih sprememb v adolescenci.....	8
4	DEPRESIJA IN NESPEČNOST.....	10
4.1	Vloga HPA osi pri depresiji.....	10
4.2	Spanje med depresijo.....	11
4.3	Mladostniki, depresija, nespečnost.....	12
5	UŽIVANJE MARIHUANE.....	13
5.1	Zasvojenost in odtegnitveni sindrom pri marihuani.....	14
5.2	Posledice uživanja marihuane.....	15
5.3	Endokrini učinki marihuane.....	16
5.4	Vpliv uživanja marihuane na kortizol.....	16
6	NAMEN DELA IN HIPOTEZE.....	17
7	UGOTOVITVE.....	18
8	SKLEP.....	19
9	LITERATURA.....	20

Kazalo slik

Slika 1 HPA os (Pridobljeno na http://www.bengreenfieldfitness.com/2013/08/how-to-fix-hpa-axis-dysfunction/ , 3.9.2013)	7
Slika 2 Način uporabe marihuane (Pridobljeno na http://drug-rehab-4u.blogspot.com/2011/11/effects-of-cannabis-on-adolescent-brain.html , 4.9.2013).....	13

Seznam kratic

HPA	hipotalamus hipofiza nadledvična stresna os
CRH	kortikotropin sproščujoči hormon
LC	locus coeruleus
NE	Norepinefrin
EEG	Elektroencefalografija
CSF	cerebrospinalna tekočina
IL-6	receptor interleukin 6
TNF	dejavnik tumorske nekroze
THC	Tetrahidrokanabinol
GABA	gama-aminomaslena kislina
CRF	Kortikotropin sproščujoči dejavnik
ACTH	adrenokortikotropni hormon
DEX	Deksametazon
CBD	kanabidol
CB1	kanabinoidni receptor tip 1
AIDS	akvirirani imúnski deficiétni sindróm

1 UVOD

Nespečnost se lahko kaže v podaljšanem uspavanju, v pogostem prebujanju, skrajšanem času spanja ali v slabši kakovosti spanja. Vse naštetostopnjuje psihično napetost, zmanjšuje zmožnost za delo in koncentracijo ter povzroča hudo utrujenost čez dan (Sarris in Byrne, 2011).

Prehodna nespečnost ali nespečnost s prekinitvami, traja običajno le nekaj dni, in je pogosto povezana s prepoznavnimi dejavniki, kot so npr. akutne zdravstvene težave, spremembe v spalnem okolju, samozdravljenje, *jet lag*, akutni ali ponavljajoči stres zaradi problemov v službi, skrb zaradi zdravja, zakonski problemi, itd. V večini primerov, se posamezno vrsto nespečnosti da pozdraviti s tem, da se osredotočimo ter odpravimo problem, ki jo povzroča. Če pri nespečnosti občutimo nekakovosten spanec ali imamo problem s premajhno količino spanca, in to traja vsaj en mesec, potem govorimo o kronični nespečnosti (Rajput in Bromely, 1999).

Kronična nespečnost je veliko bolj zapletena od akutne prehodne nespečnosti, saj zahteva bolj usmerjen pristop do njene identifikacije, etiologije in zdravljenja. Ker je kronična nespečnost simptom in ni diagnoza, je pomembno poiskati glavni vzrok nespečnosti in ne zdraviti paciente s hipnotičnimi sedativi, saj lahko povzročijo motnje dihanja med spanjem, kar lahko povežemo s spalno apneo (Rajput in Bromely, 1999).

Psihiatrična motnja, kot je depresija, je pogosto vzrok kronične nespečnosti, predvsem pri starejših. Posledice kroničnih psihiatričnih motenj pogosto vodijo paciente, da pričnejo s samozdravljenjem, kar lahko povzroči še večjo oziroma bolj pogosto nespečnost. Poleg depresije lahko povzročijo nespečnost tudi anksiozna motnja, panična motnja, manija in akutna psihoza (Rajput in Bromely, 1999).

Hipotalamus-hipofiza-nadledvična (HPA) os igra pomembno vlogo pri ohranjanju budnosti in modulaciji spanja. Moteno delovanje osi na kateremkoli področju ((CRH) receptorja, glukokortikoidnih receptorjev ali mineralokortikoidnih receptorjev) lahko zmoti spanec (Buckley in Schatzberg, 2005).

Depresijo velikokrat povezujemo z motnjami spanja in hiperkortisolemijo. Za stres je znano, da akutno poslabša spanec, medtem ko je kortizol ključni hormon, ki se sprošča kot odgovor na stres. Različne študije potrjujejo, da je kronična nespečnost, pri kateri ni vpletena depresija, povezana s povišano ravni izločanja kortizola. Pri nespečnosti se raven kortizola dvigne v večernih urah in pri prvem delu nočnega spanja (Robles, Glaser in Kiecolt-Glaser, 2005).

Do sedaj objavljene raziskave poudarjajo izločanje kortizola v spanju, vendar so preiskave kortizola in CRH ritmov pokazale, da povišana raven kortizola naj ne bi bila primarni vzrok motenj spanja, bil naj bi le pokazatelj povečane nočne CRH aktivnosti (Buckley in Schatzberg, 2005). Poleg tega naj bi zveza med CRH in (LC/NE) stresno osjo, povišala izločanje kortizola. Povišana raven pa služi kot pokazatelj za povečano centralno aktivnost (NA) (Asthon-Jones in Bloom, 1981). NA povečuje EEG frekvenco spanja, med tem, ko CRH vzajemno vzpodbuja LC/NE sistem. Raziskave so pri nespečnosti pokazale aktivacijo

obeh delov stresnega odgovora (HPA os in simpatični sistem). Prav tako so študije pokazale, da nevroendokrine meritve pri posamezniki z melanholično depresijo in pri zdravih posameznikih kažejo pomembno pozitivno korelacijo med plazmo kortizola in (CSF) NA nivoji (Buckley in Schatzberg, 2005).

Povečana aktivnost HPA osi povečuje fragmentirano spanje, prav takšno spanje pa naj bi povišalo tudi raven kortizola. Prav ti dve trditvi pa nakazujeta začaran krog kronične nespečnosti (Buckley in Schatzberg, 2005).

Utrujenost in nespečnost sta lahko pojasnjeni tudi preko nenormalnega spreminjanja nivoja (IL-6) in (TNF), oba sta citokina, ki vplivata na utrujenost. Čeprav IL-6 in TNF pri pacientih z nespečnostjo nista povečana vseh 24 ur, se nivoji IL-6 spreminjajo med nočjo in večerom, ter obratno za TNF. Zaradi te menjave pacienti z nespečnostjo občutijo dnevno utrujenost (Buckley in Schatzberg, 2005).

Depresija vodi do nespečnosti. Dokazi raziskav in klinične izkušnje kažejo, da se lahko zgodi tudi obratno in sicer, da dolgo trajajoča nespečnost lahko vodi do depresije (Morawetz, 2003). Pacienti ki so imeli težave z nespečnostjo so poročali tudi o oslABLjeni koncentraciji, oslABLjenem spominu, bili so bolj razdražljivi kot običajno, slabše so opravljali vsakodnevna opravila, ter so manj uživali v družinskih in socialnih zvezah. Večina omenjenih spremenljivk kaže slabše spopadanje z vsakodnevnim načinom življenja in večjo pogostost motenj spanja. Te ugotovitve kažejo, da nespečnost vpliva na funkcije, ki jih opravljamo v budnem stanju, ter posredno vpliva na kakovost življenja (Morawetz, 2003).

Nespečnost je povezana z motečimi dejavniki, ki vplivajo na kakovost življenja, zato so ljudje, ki imajo težave z nespečnostjo večinoma bolj depresivni kot so ljudje, ki težav s spanjem nimajo (Morawetz, 2003).

Depresija lahko pripelje do nespečnosti, prav tako lahko kronična nespečnost pri posamezniku povzroči depresijo. Rezultati raziskav kažejo, da če depresivni ljudje, ki imajo težave z nespečnostjo, brez zdravlil uspešno zdravijo nespečnost, lahko odpravijo ali bistveno zmanjšajo simptome depresije (Morawetz, 2003).

Uživanje marihuane v velikih količinah lahko pripelje do neželenih akutnih mentalnih učinkov. Večino posledic povezujejo glede na količino marihuane, ki jo posameznik uživa, poleg tega pa so posledice uporabe marihuane povezana tudi z dednimi dejavniki, kot so starost, osebnostne lastnosti in dovzetnost za resne mentalne bolezni (Johns, 2001).

Marihuana je ena najpogosteje uporabljenih prepovedanih drog. Večina se sooči z marihuano v obdobju adolescence po tem, ko so že poskusili alkohol ali tobak (Lynskey, Coffey, Degenhardt, Carlin in Patton, 2003). Raziskovalci so mnenja, da sta alkohol in tobak prvi drogi, ki spodbudita posameznike, da poizkusijo marihuano, ta pa kasneje mnogokrat vodi do drugih prepovedanih drog (Brooks, Kessler in Cohen, 1999).

Pri ljudeh naj bi se toleranca od marihuane razvila pri dolgotrajnem uživanju in pri velikih količinah marihuane ali čistega THC-ja, vendar so izsledki zadnjih raziskav nasprotujoči in ne potrjujejo zgoraj navedene teze. Vendar kljub temu obstaja veliko dokazov, ki

potrjujejo, da se zasvojenost z marihuano in odtegnitveni sindrom razvije pri rednih uporabnikih. Odtegnitveni sindrom vključuje različne simptome, ki se pojavijo ob abstinenci, med njih štejemo povišano razdražljivost, živčnost, agresivnost, depresivno stanje, motnje spanja, znižan apetit in veliko željo po marihuani (Range, Dale, Ritter, Flower in Henderson, 2011).

Odtegnitveni sindrom naj bi se pojavil že po 10 urah in dosegel vrh pri 48 urah (Johns, 2001).

2 NESPEČNOST

Nespečnost ali pomanjkanje spanja je motnja spanja, ki povzroči nezmožnost, da zaspimo ali spimo toliko kolikor si želimo. Termin se uporablja tudi za opisovanje motenj spanja, ki so polisomnografično dokazana (Roth, 2007).

Nespečnost je najpogosteje mišljena kot znak ali simptom, ki spremlja različne motnje spanja, zdravstvene težave in psihiatrične motnje, za katere so značilne konsistentne težave z usnavanjem, ohranjanjem spanca ali s slabo kvaliteto spanja. Med stanjem budnosti se nespečnost kaže kot slabo delovanje na področju vsakodnevnih opravil (Wilson, 2008). Nespečnost se pojavlja pri vseh starostih, vendar je najpogostejša pri starejših. Lahko se pojavi v krajšem obdobju (do 3 tedne) ali pa v daljšem (več kot 3 tedne), kar lahko vodi do težav s spominom, depresije, razdražljivosti, ter do povečanega tveganja za srčne bolezni in do prekomerne teže (Roth, 2007).

Nespečnost delimo na komorbidno, primarno in dolgotrajno oziroma kronično nespečnost. Običajno se nespečnost pojavi skupaj z različnimi boleznimi ali čustvenim stresom, v tem primeru gre za komorbidno nespečnost. Prav tako se lahko pojavi kot motnja spanja, ki ji ni mogoče pripisati zdravstvenih, psihiatričnih ali okoljskih vzrokov. V tem primeru govorimo o primarni nespečnosti. Dolgotrajna ali kronična nespečnost pa lahko vodi tudi do dnevnih posledic, kot so utrujenost, zaspanost, težave z mišljenjem ter oslabitve razpoloženja, ki lahko vplivajo na težave pri delovanju v šoli in v službi (Merrigen, Buysse, Bird in Livingston, 2013).

2.1 Biološki ritmi spanja

Spanec je sestavljen iz različnih faz oziroma stopenj zavesti, ki so si različne glede na električno aktivnost (Wirz-Justice, 2006).

- NREM¹ faza 1: za to fazo je značilno stanje med spanjem in budnostjo. Mišice so aktivne, oči se premikajo počasi in se odpirajo in zapirajo (prvih 10 minut se izmenjujejo hitri valovi).
- NREM faza 2: v tej fazi se je čedalje težje zbuditi
- NREM faza 3 in 4: ta faza se imenuje tudi spanje počasnih valov. V teh fazah je spanec najbolj globok.
- REM² faza: za to fazo je značilno pospešeno bitje srca in dihanja, izguba mišičnega tonusa, hitri očesni gibi, možganski valovi pa so podobni tistim v budnosti. V tej fazi tudi sanjamo (Rang, Dale, Ritter, Flower in Henderson, 2011).

Zgoraj omenjeni spalni cikel se ponavlja približno štirikrat do petkrat na noč, proti jutru pa so REM faze daljše. Tak ritem je enak pri skoraj vseh ljudeh. Razlikuje se le v tem, koliko časa spijo; nekateri potrebujejo več in

¹ Non-rapid eye movement (ne-hitro premikanje oces)

² Rapid eye movement (hitro premikanje oces)

2.2 Motnje spanja v adolescenci

Prepletanje cikla spanja/budnosti in sprememb cirkadiadnega ritma, ki spremlja pubertetni, socialni in čustveni razvoj mladostnika, lahko ustvari obdobje povečanega tveganja za nastanek nespečnosti (Johnson itd., 2006).

Biološki in kulturni prehodi, ki so značilni za adolescente, vplivajo na regulacijo ter ritem spanja in budnosti (Johnson itd., 2006). V primerjavi z mlajšimi pubertetniki, naj bi mladostniki potrebovali več spanja, imeli zmanjšan čas spanja počasnih valov, latenco za REM spanje, ter so nagnjeni k fazi zapoznelega spanja. Poleg tega kulturni faktorji, kot so npr. zgodnji začetki šolskih ur, študentska dela po šoli, obšolske dejavnosti, ter socialne aktivnosti, vplivajo na omejen čas spanja in na motnje spanja, zaradi česar so mladostniki izpostavljeni k pretirani zaspanosti (Johnson itd., 2006). Pomanjkanje spanje negativno vpliva na kognitivne funkcije, nastopanje pred publiko, je povezano s slabim čustvenim ter fizičnem zdravjem, s problemi vedenja in zlorabo psihoaktivnih snovi (Johnson itd., 2006).

3 HORMONSKO URAVNAVANJE SPANJA

Hormoni sproščajo s pomočjo specializiranih organov, ki se imenujejo endokrine žleze. Endokrini sistem je sestavljen iz serije žlez, ki proizvajajo kemične mediatorje, ki se imenujejo hormoni. Številne žleze, ki med seboj signalizirajo v zaporedju, običajno jih imenujemo osi, kot je na primer os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (Range itd., 2011). Endokrini sistem izloča različne vrste hormonov neposredno v krvni obtok (nekateri izmed teh se prenašajo vzdolž živčnega trakta), za namen regulacije odzivov v telesu, prav tako je sistem informacijskih signalov, kot npr. živčni sistem, vendar se njegovi učinki in mehanizmi pomembno razlikujejo (Range itd., 2011). Učinki endokrinega sistema so počasni z vidika samega začetka in dolgotrajni glede odziva, saj lahko trajajo od nekaj ur do nekaj tednov. Živčni sistem pošilja informacije zelo hitro, odzivi pa so po navadi kratkotrajni (Range itd., 2011).

Lastnosti dnevnega nihanja so posledic izločanja različnih hormonov. Cirkadiadni spodbujevalec, ki je lociran v suprakiazmalnemu jedru hipotalamusa, ustvarja skoraj 24 urni ciklični ritem pri mnogih fizioloških funkcijah (Le Minh, Damiola, Tronche, Schutz in Schibler, 2001). Vendar pa hormonsko nihanje, ni le odraz notranje ure, temveč je produkt kompleksnih interakcij med odzivi cirkadiadnega spodbujevalca, sprememb v različnih starostnih obdobjih, v vedenju, izpostavljenosti svetlobe, med nevroendokrinim mehanizmom povratnih informacij, spolom, leti in med časom, ko se odpravimo spat oziroma vstanemo. Interakcija naštetih dejavnikov vpliva na izločanje hormonov, frekvenco in amplitudo srčnega utripa, vendar posledice dejavnikov različno vplivajo na vsak posamezen endokrini sistem (Czeisler in Klerma, 1999).

Spanje ima pomembno vlogo na endokrino izločanje. Spanje je dinamičen proces, ki je opredeljen s periodičnimi spremembami v elektrofiziološki aktivnosti. Elektrofiziološke spremembe označujejo fazo in globino spanja, ter so povezane z občasnimi kratkoročnimi hormonskimi nihanji (Czeisler in Klerma, 1999). Izločanje hormonov kot sta renin in rastni hormon, sta pod močnim vplivom spanja, med tem, ko sta nivo melatonina in kortizola le relativno pod vplivom stanja spanja in budnosti. Poleg tega, je spanje povezano tudi s spremembo telesnega položaja, z vedenjem in izpostavljenostjo svetlobi, ki pa prav tako vplivajo na endokrino izločanje (Czeisler in Klerma, 1999). Obstaja tudi tesna povezava z običajnim spanjem, ter časom budnosti in nekaterimi cirkadiadnimi fazami, prav to pa nam predstavlja težavo pri razlikovanju med vplivom spanja oziroma cirkadiadnimi vplivi na izločanje hormonov (Czeisler in Klerma, 1999).

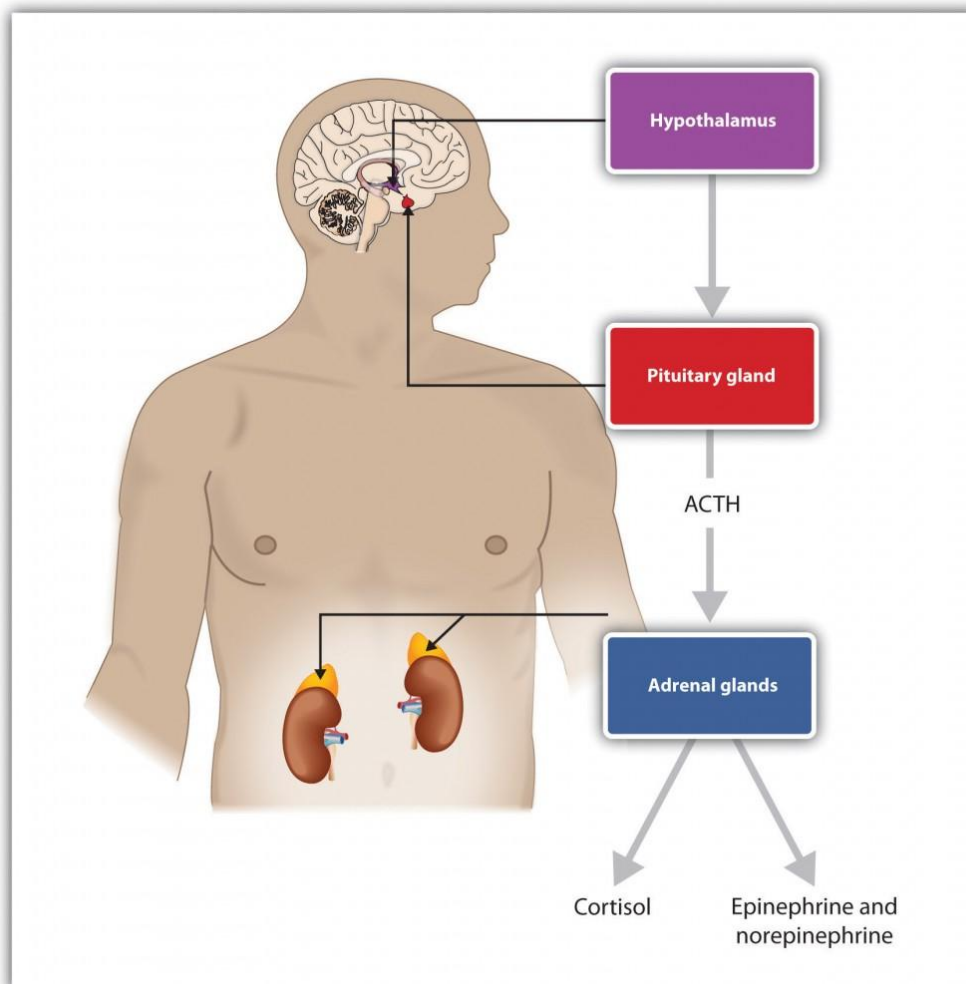
3.1 Stresna os in uravnavanje spanja

Motnja uravnavanja HPA osi je ena izmed najbolj pogostih lastnosti, ki korelira s simptomi motenj razpoloženja in drugimi nevropsihiatričnimi boleznimi. Zato je, razumevanje nevrobioloških mehanizmov, ki nadzorujejo HPA os, pomembno za razvozlanje potencialnih sprememb, ki lahko povečajo tveganje za nastanek omenjenih motenj. Pod bazalnimi pogoji, se glukokortikoidi sproščajo iz adrenalnega korteksa pod kontrolo cirkadiadnega regulatornega sistema. Rezultati kažejo, da je nivo glukokortikoidov nižji med neaktivnimi obdobji in naraste pred začetkom aktivnosti ali pred prebujanjem, z

namenom, da pripravi mnoge fiziološke sisteme za različne aktivnosti in prebavne izzive (Fernández-Guasti, Fiedler, Herrera in Handa, 2012).

Prav tako se HPA os aktivira, kot na odgovor izpostavljenosti stresu, s tem se tudi poveča sproščanje CRF-ja iz nevroendokrinih nevronov paraventricularnega jedra (Fernandez-Guasti itd., 2012). CRF nadzoruje sproščanje hormona adrenokortikotropina (ACTH) iz hipofize v kri. ACTH poveča izločanje kortizola in drugih glukokortikoidov iz nadledvične žleze, ki igrajo pomembno vlogo pri mobilizaciji energije za spopadanje s stresom. Nenormalno izločanje kortizola je eno od najbolj doslednih nevroendokrinih nepravilnosti pri depresiji in se kaže na več načinov (Range itd., 2011).

HPA os neposredno vpliva na delovanje ščitnice, nadledvične žleze in spolnih žlez. Skupaj tvorita funkcionalno celoto, ki povezuje živčni in endokrini sistem. Oba integracijska sistema usklajujeta delovanje posameznih organov, zagotavljata dinamično ravnovesje in stalnost notranjega celičnega okolja ter skrbita za rast, dozorevanje in reprodukcijo organizma (Meyer in Quenzer, 2005).



Slika 1 HPA os (Pridobljeno na <http://www.bengreenfieldfitness.com/2013/08/how-to-fix-hpa-axis-dysfunction/>, 3.9.2013)

3.2 Vpliv hormonskih sprememb v adolescenci

Adolescenti občutijo spremembe pri osrednji nevroendokrini regulaciji, ki spremeni psihološko, kognitivno in čustveno delovanje (Roane in Taylor, 2008). K temu prispevajo tudi družbene zahteve, kot so npr. zgodnji začetki šolanja in povečanje pomena družbene vloge, kar sovпада s fiziološkimi spremembami (Roane in Taylor, 2008). Te neskladne zahteve lahko pojasnijo, zakaj so adolescenti nagnjeni k motnjam spanja. Pod to lahko štejemo sindrom zakasnele faze spanja in nespečnost, kar pa lahko kasneje vodi do razvoja težav z duševnim zdravjem (Roane in Taylor, 2008). Številne spremembe, ki jih mladostniki doživijo, lahko povzročijo veliko stresa ter lahko služijo kot povzročitelji diateze (tj., biološke ali psihološke predispozicije) za različne težave (depresija, nespečnost) (Roane in Taylor, 2008).

Povezave med začetkom menstruacije in povečanim tveganjem za nespečnost naj bi vplivala na nastanek depresije. Zveza med nespečnostjo, depresijo in pubertetnim razvojem je zelo kompleksna (Johnson, Roth, Schultz in Breslau, 2006). Številne biološke in socialne spremembe se dogajajo v času, ko nastopi menstruacija, kar naj bi povečalo možnost tveganja za razvoj depresije in nespečnosti. Trdijo, da hormonske spremembe predstavljajo večje tveganje za nastanek depresije ter nespečnosti, kot naj bi to pojasnjevale morfološke spremembe, ki so lahko vzrok povečanju socialnega pritiska, predvsem pri dekletih, lahko tudi pri fantih (Johnson *itd.*, 2006).

Iz DSM-IV³ je za nespečnost ugotovljeno, da je med mladostniki najbolj pogosta pri adolescentih med 13. in 16. letom starosti, ter, da se pojavlja v kronični obliki. Dekleta naj bi imela višje tveganje za nastanek nespečnosti kot fantje, vendar šele ob nastopu prve menstruacije (Johnson *itd.*, 2006). Študije, ki se ukvarjajo z vzroki nespečnosti, bi morale poleg razlik med spoloma in povezav med nespečnostjo, depresijo ter pubertetnim razvojem oceniti tudi dejavnike, ki vplivajo na razširjenost nespečnosti pri fantih (Johnson *itd.*, 2006). Nespečnosti in motnje spanja se povezujejo s slabimi dnevnimi posledicami in tveganjem za nastanek psihiatričnih motenj (Johnson *itd.*, 2006). Zaradi razširjenosti nespečnosti in težav, s katerimi se pri njej srečujemo, se tej temi posveča vedno več znanstvenikov ter privablja tudi pozornost politikov (Johnson *itd.*, 2006).

Med preučevanjem snovi, ki vplivajo na spanje, so ugotovili, da na regulacijo cikla spanja in budnosti vplivajo različni hormoni. Pozornost bom posvetila predvsem steroidnim hormonom, ki imajo poleg njihove vloge pri spolnem vedenju velik vpliv tudi na regulacijo spanja. Največjo povezavo z urejanjem cikla spanja in budnosti imata progesteron in estrogen, ki vplivata na spremembo spalnih vzorcev preko ženskega hormonskega cikla skozi celotno življenje, od pubertete do menopavze, ter med obdobji kot so npr. nosečnost in menstrualni cikel. Med naštetimi obdobji imata progesteron in estrogen velik vpliv na motnje spanja, predvsem na hipersomnijo in nespečnost. Poleg omenjenih hormonov, ki vplivata na motnje spanja, je pomemben kortizol, ki uravnava stresne situacije, ko je ogroženo posameznikovo življenje, poleg tega pa je kortizol znan tudi kot hormon prebujanja. Izločanje kortizola doseže vrh v jutranjih urah, v primeru, da se kortizol ne

³ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition

izloča normalno, lahko povzroči nespečnost in motnje razpoloženja (Teran Perez itd., 2012).

4 DEPRESIJA IN NESPEČNOST

Depresija se v mednarodni klasifikaciji bolezni uvršča med razpoloženske ali afektivne motnje, katerih etiologija ni enoznačna. Pri nastanku depresije se prepleta več dejavnikov: biološki, psihološki in socialni, kar nam pove, da je depresija multifaktorialno pogojeno bolezensko stanje, pri katerem vzroki niso vedno enaki. Na splošno depresijo ločimo na blago, zmerno in hudo (Oražem, 2007)

Depresija se pojavlja pri otrocih, adolescentih, odraslih in pri starejših. Kaže se kot kombinacija občutkov žalosti, osamljenosti, razdražljivosti, ničvrednosti, obupanosti, vznemirjenosti in krivde v kombinaciji z različnimi telesnimi simptomi. Za primarno zdravstvo je pravi izziv prepoznavanje depresije pri posebno pri moških pacientih, ki redko spontano opišejo svoje čustvene težave. Poleg tega pacienti z depresijo zdravnikom na začetku najpogosteje opisujejo somatske simptome kot so utrujenost, motnje spanja, bolečino, izguba volje in spolne aktivnosti, ter ostale nepojasnjene simptome (Sharp in Lipsky, 2002).

4.1 Vloga HPA osi pri depresiji

Anksioznost in depresija sta močno povezani. Anksioznost, skupaj z njenimi psihološkimi simptomi, pogosto spremlja depresijo. Poleg tega anksioznost in stresno okolje pogosto začenejata epizodo depresije, pri depresivnih pacientih pa pogosto najdemo spremenjeno raven stresnega hormona (Caldecott–Hazard, Morgan, DeLeon- Jones, Overstreer in Hanowsky, 1991).

Več novih nevrobioloških modelov depresije daje poudarek na vlogo stresa in HPA osi, kajti stres povzroča zvišanje CRF-ja, ki sproži sproščanje ACTH iz hipofize in posledično glukokortikoidov (kortizol) iz skorje nadledvične žleze (Stern, 2011). Dolgotrajno povišanje glukokortikoidov pri kroničnem stresu uniči celice hipokampusa, kar preprečuje normalno zaviranje hipokampusa v HPA osi, glukokortikoidi se še naprej sproščajo, to pa povzroči poškodbe na možganih. Kronično antidepresivno zdravljenje pri depresivnih pacientih naj bi znižalo nivoje CRF-ja. Raziskave na živalih kažejo, da kronično zdravljenje obnovi uničene celice hipokampusa (Aborelius, Ownes, Plotsky in Nemeroff, 1999)

Veliko depresivnih pacientov ima povišano raven kortizola kot odziv na povečano sproščanje ACTH. To verjetno nastane kot posledica višje stopnje CRF v cerebrospinalni tekočini (CSF) in povečano število CRF proizvodnih celic v hipotalamusu pri depresivnih pacientih. Pomembno je, da antidepresivno zdravljenje in elektrokompulzivna terapija zmanjšujeta CRF raven pri depresivnih pacientih. Prav tako visoka raven kortizola, ki je prisotna pri depresivnih pacientih, kaže značilnosti nenormalnega cirkadianega ritma pri izločanju kortizola. Zvišan in relativno raven nivo je lahko posledica splošne nenormalnosti biološke ure, posebej če ga spremlja tudi sprememba telesne temperature. Ker imajo mnogi depresivni pacienti povišan kortizol ni presenetljivo, da se nekateri ne morejo odzvati na dexametazon (DEX) (Range itd., 2011). DEX je sintetični glukokortikoid, ki bi moral delovati kot negativni povratni dražljaj, za zaviranje sproščanja

CRF iz hipotalamusa in ACTH iz hipofize, kar bi zmanjšalo raven kortizola. Študije so pokazale da imajo pacienti, ki se tudi po uspešnem antidepresivnem zdravljenju še vedno ne morejo odzvati na DEX, večjo verjetnost ponovitve depresije kot tisti, ki se normalno odzovejo (Range itd., 2011).

Spremembe v HPA osi in arhitektura spanja ne opazimo samo pri pacientih s hudo depresijo, temveč so vidne tudi pri drugih podtipih. Pretirana aktivnost HPA osi, zaradi povišanega izločanja CRF-ja in oslABLJENE negativne povratne informacije preko glukokortikoidnih receptorjev, naj bi bile opažene tudi pri pacientih z lastnostmi melanholije. Te pacienti, kažejo tudi bolj jasnejše spremembe (EEG-ja), vključno s problemi pri spanju, majhno količino počasnih valov spanja in kratko latenco, ter visoko pogostost REM (Antonijević, 2008).

4.2 Spanje med depresijo

Depresija je najpogostejši psihiatrični sindrom, ki je obravnavan na primarni ravni. Motnje v cirkadiadnih ritmih povezujemo z različnimi motnjami razpoloženja, vključno z depresivno epizodo. Motnje spanja so eden glavnih simptomov depresije, saj večina bolnikov s hudo depresivno epizodo poroča o težavah s spanjem. Pri ljudeh je za oblikovanje in uravnavanje cirkadianih ritmov odgovorna »biološka ura«. Nahaja se v suprakiazmalnem jedru sprednjega hipotalamusa in je funkcionalno povezana z melatonergičnim sistemom. Na nevrobiološki ravni je depresija zapletena motnja razpoloženja, ki je povezana z motnjami v delovanju različnih delov živčnega sistema, vključno z noradrenergičnim, serotonergičnim in dopaminergičnim ter različnimi hormonskimi sistemi (Pregelj, 2008).

Kot sem omenila, so spremenjeni ritmi spanja med najpogostejšimi in trajnimi simptomi depresije. Depresivni posamezniki kažejo več nepravilnosti v svojem ritmu spanja, veliko več časa potrebujejo, da zaspijo, znatno se zmanjša čas 3 in 4 faze spanja, kar vodi do nenehnega nočnega zbujanja, REM spanec se pojavi veliko prej po začetku spanja, v skrajnih primerih lahko posameznik pade v REM spanje skoraj takoj po tem, ko zaspi (Range itd., 2011). Prav tako je REM spanje znatno povečano v prvi tretjini noči pri depresivnih pacientih, medtem ko je pri nedepresivnih sorazmerno več REM spanja v zadnji tretjini noči. Tudi ko merimo gibanje oči, depresivni posamezniki kažejo pogostejše in živahnejše gibanje zrkel v REM fazi, kar kaže na bolj intenzivne sanje (Range itd., 2011).

Eden od načinov zdravljenja depresije je terapija pomanjkanja spanja, ki temelji na tem, da se posamezniku spanje prekine. Študije so pokazale, da prekinitev spanja zmanjša simptome depresije pri 59% bolnikov. Po prvi prespani noči se simptomi vrnejo. Prav tako naj bi sprememba cikla spanje - budnost (spanje ob 17h, budnost ob 2h) zmanjšala depresivne simptome (Range itd., 2011).

4.3 Mladostniki, depresija, nespečnost

Adolescenti in mladi odrasli občutijo bistvene spremembe pri fiziološkem, kognitivnem in psihološkem delovanju, zaradi česar so bolj dovzetni za težave s spanjem in psihološke težave (Roane in Taylor, 2008). Ocenjeno je, da ima 10,7% adolescentov v splošni populaciji izkušnje z nespečnostjo (Roane in Taylor, 2008). Raziskave na odraslih so pokazale, da je nespečnost povezana z dejavniki tveganja pri nastanku psiholoških težav. Manjše raziskave pa so prav tako ugotovile, da obstaja povezava med nespečnostjo in duševnim zdravjem tudi med adolescenti in mlajšimi odraslimi (Settineri, Gitto, Conte, Fanara, Mallamace, Mento, Silvestri, Tati, Zoccali, Cordici, Grugno, Polimeni, Vitetta in Bramanti, 2012).

Reprezentativni vzorci različnih študij so pokazali, da mladostniki z motnjami spanja izkusijo več depresivnih simptomov, samomorilnih misli ter poskusov samomora, ter pogosteje uživajo alkohol, cigarete, prepovedane droge ali kombinacijo naštetih snovi (Roane in Taylor, 2008). Prospektivne študije so ugotovile, da imajo mladostniki z nespečnostjo večjo pojavnost razvoja kronične depresije kot mladostniki, ki se ne srečujejo s tovrstnimi težavami (Roane in Taylor, 2008).

5 UŽIVANJE MARIHUANE

Marihuana nastane iz cvetoče rastline, ki se imenuje konoplja⁴. Konoplja vsebuje več kot 60 njej lastnih spojin, ki jih skupno imenujemo kanabinoidi (Black, 2004). Psihoaktivne lastnosti ene izmed teh sestavin se imenuje Δ^9 tetrahidrokanabinol (THC). Prav zaradi THC-ja pa lahko štejemo marihuano tudi v skupino drog. Kljub temu, da lahko kanabinoide najdemo v vseh delih rastline, se kopičijo v največjih koncentracijah v lepljivih rumenkastih vrhovih ženskih rastlin (Rang itd., 2011).

Konopljo lahko uživamo na veliko različnih načinov. Najbolj poznana je marihuana, ki izhaja iz Mehiške besede maraguanquo, kar pomeni opojna rastlina. Marihuana je sestavljena iz surove mešanice posušenih in razdrobljenih listov, majhnih stebel in cvetočih vrhov (Dervaux in Laqueille, 2012). Najpogostejša uporaba marihuane je kajenje s pomočjo zvitih cigaret, ki jih imenujemo džojnt, lahko se jo kadi tudi s pomočjo različnih pip ali pa jo zaužijemo oralno v obliki piškotkov ali čokoladnih kolačkov. Druga oblika konopljinega derivata se imenuje hašiš, katerega prav tako lahko kadimo ali pojemo. Hašiš je običajno sestavljen iz relativno čiste smole, ki vsebuje veliko koncentracijo kanabinoidov. Najmočnejšo obliko hašiša imenujemo hašiševo olje. Gre za alkoholni ekstrakt, ki je pretvorjen v olje. Kapljico olja se doda običajni tobačni cigareti, ali pa cigareti marihuane, da je doza podvojena (Rang itd., 2011).



Slika 2 Način uporabe marihuane (Pridobljeno na <http://drug-rehab-4u.blogspot.com/2011/11/effects-of-cannabis-on-adolescent-brain.html>, 4.9.2013)

⁴ Botanično ime za konoplja je Cannabis sativa, ki jo je poimenoval Linnaeus leta 1753.

5.1 Zasvojenost in odtegnitveni sindrom pri marihuani

Zasvojenost je psihonevrobiološka bolezen nagrajevalnega sistema (Range itd., 2011). Neprilagojen vzorec uporabe snovi povzroči klinično okvaro, ki se kaže s:

1. ponavljajočo uporabo substance zaradi neizpolnitve večjih obveznosti, neuspešnosti,
2. ponavljajočo uporabo snovi v primerih, ko je to tudi fizično nevarno (npr. vožnja avtomobila, upravljanje s stroji, ko je delovanje osebe zaradi droge oslABLjeno),
3. ponavljajočo uporabo tudi ko je to prepovedano,
4. nadaljevanjem z uporabo kljub težavam v socialnih in medosebnih odnosih.

Omenjeni simptomi so značilni za zasvojenost od snovi, ter ne izpolnjujejo merila za odvisnost.

Različni laboratorij in študije v zadnjih letih so dokazali, da so redni prekomerni uporabniki marihuane, ki so marihuano kadili vsak dan, občutili v abstinenci odtegnitvene simptome. V laboratorijih so dokazali, da so odtegnitveni simptomi, ki so nastali v abstinenci pri uporabi od 3-4 zvitkov marihuane dnevno, bili povezani z zmanjšanim vnosom hrane, razdraženim želodcem, živčnostjo, razdražljivostjo in težavami pri spanju (Aceto, Scates, Lowe in Martin, 1996). Ti podatki so bili zbrani pri posameznikih, ki niso iskali pomoči za prenehanje kajenja marihuane, medtem ko so pacienti, ki so bili pozdravljeni pojasnjevali, da so v času abstinence občutili razdražljivost, agresivno vedenje, depresijo, živčnost in hrepenenje; 65% tistih, ki so poskušali prenehati z uživanjem, so ponovno pričeli s kajenjem marihuane, da bi se izognili odtegnitvenim sindromom. Odtegnitveni simptomi se ponavadi pojavijo po 1-2dnevu abstinence in se večinoma končajo v 10 dneh (Haney, Hart, Vosburg, Nasser, Bennett, Zubaran in Foltin, 2004).

Alternativa uporabe THC-ja bi lahko bila potenciranje endokanabinoidnega prenosa s preprečevanjem njegove degradacije (Crippa idr., 2013). Kanabidiol (CBD) je ena izmed sestavin konoplje, ki ne povzroča psihoaktivnih učinkov, inhibira ponovni prevzem in hidrolizo anandamidov. CBD ima širok spekter psihofarmakoloških učinkov, vključuje anksiolitike, nevroprotektive in učinkuje protivnetno ter antiemetično (Crippa idr., 2013). Poleg učinka ohranitve stimulacije CB1 receptorjev s pomočjo anadamidov, anksiolitični učinki CBD-ja tako pri ljudeh kot pri živalih delujejo antidepresivno in imajo bifazične efekte na spanje, kar pa lahko pripomore pri zdravljenju zasvojenosti od marihuane (Crippa idr., 2013). CBD se je izkazal za varno zdravilo brez neželenih učinkov pri ljudeh, celo pri kronični uporabi in visokih odmerkih (Crippa idr., 2013).

5.2 Posledice uživanja marihuane

Marihuana je najpogosteje uporabljena psihoaktivna droga, ter je najbolj razširjena prepovedana droga med mladostniki (Chen in Kandel, 1995). Obdobje adolescence je obdobje kontinuiranega razvoja živčevja, zato ima lahko uporaba marihuane v mladostništvu velike posledice na nevronske nivoje. Zaradi pomanjkljivih raziskav težko govorimo, do kakšnih posledic prihaja, lahko le sklepamo, da ima uporaba marihuane v mladosti vpliv na akademske, poklicne in socialne dosežke (Schweinsburg, Brown, in Tapert, 2008).

Pri ugotavljanju posledic kroničnega uživanja marihuane na nevrokognicijo naletimo na več težav. Znano je, da so mladostniki, ki spadajo med redne uporabnike marihuane, bolj dovzetni za uporabo alkohola, nikotina in drugih prepovedanih snovi. Zato pri ugotavljanju posledic na živčevje težko ločimo med učinki ostalih snovi in učinki marihuane. Ko so opravili študijo na posameznikih, ki uživajo samo marihuano, so se soočili s težavo, kako posplošiti rezultate tudi na preostale posameznike, saj je bil vzorec premajhen. Prav tako so redni uporabniki marihuane tudi bolj dovzetni do komorbidnih psihiatričnih motenj, kar ponovno pripelje do težav, kako ločiti specifične učinke kanabinoidnega izločanja (Schweinsburg itd., 2008).

Pri mladostnikih, ki uživajo marihuano, ni splošnih nevrokognitivnih nepravilnosti. Opazili so le subtilne deficite pri učenju ter pomnjenju, delovnem spominu in pri pozornosti pri rednih mladih uporabnikih 6 tednov po prenehanju uporabe. Vendar te spremembe naj ne bi trajale več kot 3 mesece po prenehanju uživanja (Schweinsburg itd., 2008). Poleg tega so mladostniki veliko bolj dovzetni za nevronske okvare kot odrasli. Raziskave na živalih so pokazale, da imajo posamezniki, ki so se z uživanjem marihuane soočili zgodaj v življenju, večje okvare kot tisti, ki so se soočili kasneje v življenju. Medtem, ko se uporabniki marihuane, ki spadajo med neredne uporabnike, ne bodo nujno soočili z nevrokognitivnimi okvarami. Tako lahko sklepamo, da za mladostnike, ki vztrajajo pri pogosti uporabi marihuane obstaja možnost tveganja za razvoj nevrokognitivnih nepravilnosti (Schweinsburg itd., 2008).

Obstajajo tudi drugi dejavniki, ki niso bili izmerjeni in kažejo razliko med uporabniki marihuane in med zdravimi posamezniki. Na primer mladi, ki so redni uporabniki marihuane, naj bi kazali slabše uspehe v šoli, predvsem zaradi kognitivnih, socialnih in motivacijskih dejavnikov, ki tudi kasneje v odraslosti vplivajo na slabše socialne in poklicne dosežke, kar lahko posledično pripomore k nevrokognitivnim razlikam (Schweinsburg itd., 2008). Prav tako so študije na živalih in ljudeh pokazale povezavo med rednimi uporabniki marihuane in vedenjskimi lastnostmi, kot so npr. povečana anksioznost ter čustvenost in psihotični simptomi, kar se je pokazalo predvsem pri tistih, ki so že v preteklosti soočili s podobnimi težavami. Interakcija med geni, okoljem in omenjenimi vedenjskimi lastnostmi bi naj vplivali na uporabo marihuane in nevrokognicijo (Schweinsburg itd., 2008).

Ranljivost mladostnikovega mehanizma na področju živčevja zaradi uporabe marihuane še ni razjasnjen. Mladostnikovi možgani naj bi bili bolj dovzetni za poškodbe v obdobju razvoja živčevja, predvsem zaradi interakcije s kanabinoidnimi receptorji, ki dosežejo vrh občutljivosti (Schweinsburg itd., 2008). Prav tako ostali dejavniki, ki jih povezujemo z

obdobjem adolescence, vključno s spremembo nivoja izločanja hormonov v puberteti, spremenjenimi ritmi spanja, povečana občutljivost, tvegano vedenje, ter sprememba socialnega okolja, bi naj prispevali k spremembi tako pri nevronske delovanju kot pri občutljivosti na učinke, ki jih povzroča uporaba marihuane (Schweinsburg itd., 2008).

5.3 Endokrini učinki marihuane

Po tem, ko so znanstveniki izolirali aktivno sestavino marihuane (THC), so se začeli zanimati tudi za psihološke in fiziološke učinke marihuane. Raziskave na živalih so pokazale, da uživanje marihuane takoj opozori številne hormonske sisteme, vključno z zaviranjem nastajanja spolnih steroidov, ravnimi hormoni, prolaktinom ter ščitnico in aktivacijo HPA osi (Brown in Dobs, 2002). Učinki se sproščajo zaradi aktivacije CB1 receptorja v hipotalamusu, ki neposredno ali posredno uravnava prednjo funkcijo hipofize. Vendar raziskav na živalih ne moremo direktno implicirati na ljudi, saj prihaja do velikih razhajanj, zato posledice uživanja marihuane na endokrini sistem ostajajo še nepojasnjene (Brown in Dobs, 2002).

Nevroendokrini mehanizmi, ki uravnavajo apetit in prehranjevanje, so razjasnjeni v povezavi z uživanjem marihuane. Lakota in sitost prejemata signale iz prebavil, maščobnega tkiva in iz številnih endokrinih sistemov, ki regulirajo široko paleto hormonov hipotalamusa, ki modulira prehranjevanje. Leptin, polipeptidni hormon, ki ga izločajo maščobna tkiva, naj bi bil glavni faktor sitosti in centralni regulator hipotalamičnega prehranjevalnega centra. Eksogeni kanabinoidi (marihuana in THC), stimulirajo apetit preko aktivacije CB1 receptorjev v hipotalamičnem prehranjevalnem centru. Prav zaradi tega se oralno zaužiti THC uporablja za zdravljenje AIDS-a (Brown in Dobs, 2002).

5.4 Vpliv uživanja marihuane na kortizol

Predklinične študije kažejo, da je akutna administracija THC-ja, ki je glavna aktivna sestavina marihuane, povezana s količino odmerka, ki vpliva na nivo kortizola v krvi (Ranganathan, Barely, Pittman, Cooper, Perry, Krystal in DSouza, 2009).

Obstaja nekaj študij, ki so se ukvarjale z vplivom THC-ja na količino kortizola v krvi. Rezultati so pokazali, da povečana doza THC-ja dvigne nivo kortizola v plazmi. Posamezniki, ki so pogosto uživali marihuano, so imeli dvignjen nivo kortizola za razliko od zdravih posameznikov. Vendar se lahko te razlike med skupinami povežane z razvojem tolerance na nevroendokrine učinke kanabinoidov. Lahko bi rekli, da rezultati študij prikazujejo inherentne razlike med nevroendokrinimi funkcijami in posamezniki, ki pogosto uživajo marihuano, in ne kažejo pravih posledic uporabe marihuane na nivo kortizola (Ranganathan itd., 2009).

6 NAMEN DELA IN HIPOTEZE

V diplomski nalogi bomo preverili pravilnost naslednjih hipotez:

HIPOTEZA

Hormonske spremembe v adolescenci sprožajo motnje spanja.

HIPOTEZA

Uživanje marihuane vpliva na spremembe hormonskega statusa in posledično povzroča nespečnost.

HIPOTEZA

Odtegnitveni sindrom pri uživanju marihuane povzroča motnje spanja.

HIPOTEZA

Hormonske spremembe in uživanje marihuane povzročata motnje spanje, kar lahko vodi do nastanka depresije.

7 UGOTOVITVE

Sprememba nevroendokrinih uravnavanj v adolescenci vpliva na nespečnost mladostnikov. Velik poudarek pri mladostnicah je predvsem na progesteronu, katerega raven se spremeni ob nastopu prve menstruacije.

Študije na ljudeh so pokazale, da ni direktnih dokazov, da marihuana povzroča spremembe hormonskega statusa. Zato ne moremo sklepati, ali hormonske spremembe pri uživanju marihuane vplivajo na nespečnost.

Eden izmed glavnih simptomov pri odtegnitvenem sindrom pri uživalcih marihuane je nespečnost.

Hormonske spremembe imajo velik vpliv pri nastanku motenj spanja, kot tudi pri nastanku depresije. Vedno več raziskav potrjuje, da so v patogenezo depresije vpletene motnje uravnavanja cirkadianih ritmov. V veliki meri je glavni krivec za nastanek depresije in nespečnosti kortizol. Uživanje marihuane direktno ne povzroča motenj spanja, je pa nespečnost prisotna pri odtegnitvenem sindromu pri uživanju marihuane.

8 SKLEP

Ključna teza dela je bila ugotoviti povezavo med nespečnostjo in spremembo hormonskega izločanja v adolescenci, depresijo, ter uživanjem marihuane.

Iz literature sem izvedela, da nespečnost vpliva na hormonske spremembe v adolescenci kot tudi na hormonske spremembe kasneje v življenju. Izločanje kortizola, progesterona in estrogena ima pomemben vpliv na nespečnost, saj sprememba hormonskega izločanja pomembno vpliva na spolni cikel. Nespečnost ima pomemben vpliv tudi na nastanek depresije, prav tako pa tudi depresija pomembno vpliva na nespečnost. Pomanjkanje spanja vpliva na posledice tekom dneva, posledice občutimo pri partnerskih odnosih, pomanjkanju volje pri soočanju z vsakdanjimi opravili, kar pa pripelje do slabega razpoloženja tekom dneva, preko katerega se lahko kasneje razvije depresija. V stanju depresije prihaja tudi do sprememb v izločanju kortizola v HPA osi, ta os pa je ena izmed ključnih hormonskih poti, ki vpliva na spremembo spalnega cikla. Med uživanjem marihuane se posamezniki ne srečujejo s sindromom nespečnosti, se pa le ta pokaže ob abstinenci, saj je nespečnost eden izmed ključnih dejavnikov odtegnitvenega sindroma. Prav tako je tudi depresija eden izmed dejavnikov, ki so prisotni pri odtegnitvenem sindromu od marihuane, saj lahko nastane kot posledica nespečnosti, oziroma se pojavi tudi v odsotnosti le te in jo kasneje povzroči sama. V nalogi sem zaključila, da tako sprememba hormonskega izločanja v adolescenci, kot tudi kasneje v življenju, ter depresija in odtegnitveni sindrom pri marihuani vplivajo na nespečnost, ter, da se posamezni dejavniki prepletajo med seboj, saj vplivajo drug na drugega.

Mislim, da bi lahko bilo področje nespečnosti, še bolj raziskano, kajti nespečnost je eden izmed glavnih pokazateljev začetka tako psiholoških kot fizioloških motenj. Raziskave na tem področju, bi pripomogle k razvoju znanosti in rešitvi marsikatere težave.

9 LITERATURA

Aborelius, L., Ownes, M. J., Plotsky, P. M., Nemeroff, C. B. (1999). The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J. Endocrinol.*, 160, 1-12.

Aceto, M. D., Scates, S. M., Lowe, Y. A., Martin, B. R. (1996). Dependence on Δ^9 -tetrahydrokanabinol: Studies on Precipitated and Abrupt Withdrawal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 278, 1290-1295.

Antonijevič, I. (2008). HPA axis and slepp: Identifying subtypes of major depression. *Stress*, 11, 15-27.

Asthon-Jones, G., Bloom, F. E. (1981). Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J. Neurosci.*, 1, 876-886.

Black S. C. (2004). Cannabinoid receptor antagonist and obesity. *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 5, 389-304.

Brooks, J. S., Kessler, R. C., Cohen, P. (1999). The onset of marijuana use from preadolescence and early adolescence to young adulthood. *Dev. Psychopathology*, 11, 901-914.

Brown, T. T., Dobd, A. S. (2002). Endocrine Effets of Marijuana. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42, 90-96.

Buckley, T. M., Schatzberg, A. F. (2005). Review: On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), 3106–3114.

Caldecott–Hazard, S., Morgan, D. G., DeLeon- Jones, F., Overstreer, D. H., Hanowsky, D. (1991). Clinical and biochemical aspects of depression disorders: II. Transmitter/receptor theories. *Synapse*, 9, 251-301.

Chen, K., Kandel, D. B. (1995). The natural history of drug use from adolescence to mid-thirties in a general population sample. *Am. J. Public Health*, 85, 41-47.

Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Machado-de-Sousa, J. P., Queiroz, M. Bergmaschi, R. H. C., Chagas M. H. N., Zuardi, A. W. (2013). Cannabidiol for the treatment og cannabis withdrawal syndrome: a case report. *Journal of Clinclal Pharmacy and Therapeutics*, 38, 162-164.

Czeisler, C. A., Klerma, E. B. (1999) Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Progress in Hormone Research*, 54, 97–130 (discussion 130–132).

Dervaux, A., Laqueille. (2012). Cannabis: Use and dependence. *Presse Med.*, 41, 1233-1240.

Fernández-Guasti, A., Fiedler, J. L., Herrera, L. in Handa, R. J. (2012). Sex, Stress, and Mood Disorders: At the Intersection of Adrenal and Gonadal Hormones. *Horm Metab Res*, 44 (08), 607-618.

Haney, M., Hart, C. L., Vosburg, S. K., Nasser, J., Bennett, A., Zubarán, C., Foltin, R. W. (2004). Marijuana Withdrawal in Humans: Effects of Oral THC or Divalproex. *Neuropsychopharmacology*, 29, 158-170.

Johns, A. (2001). Psychiatric effects of cannabis. *The British Journal of Psychiatry*, 178, 116-122.

Johnson, E.O., Roth, T., Schultz L., Breslau, N.(2006). Epidemiology of DSM-IV Insomnia in Adolescence: Lifetime Prevalence. *Pediatrics*, 117, 247-256.

Le Minh, N., Damiola, F., Tronche, F., Schutz, G., Schibler, U. (2001) Glucocorticoid hormones inhibit food-induced phase-shifting of peripheral circadian oscillators. *EMBO Journal*, 20, 7128–7136.

Lynskey, M. T., Coffey, C., Degenhardt, L., Carlin, J. B., Patton, G. (2003). A longitudinal study of the effects of adolescent cannabis use on high school completion. *Addiction*, 98, 685-692.

Merrigan, J. M., Buysse, D. J., Bird, J. C., Livingston, E. H. (2013). Insomnia. *The Journal of the American Medical Association*, 309(7), 733.

Meyer, J. S. in Quenzer, L. F. (2005). *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.

Morawetz, D. (2003). Insomnia and Depression: Which Comes first? *Sleep Research Online*, 5 (2), 7-81.

Oražem, B. (2007). Depresija: njen obraz v starosti in pot iz nje. *Kakovostna starost*, 2, 14-21.

Pregelj, P. (2008). Cirkadiadni ritem in depresija. *Zdrav Vestn*, 77, 767-771.

Rajput, V., Bromley, S. M. (1999). Chronic Insomnia: A Practical Review. *American Family Physician*, 60 (5), 1431-1438.

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R. J., Henderson, G. (2011). *Pharmacology, 7th edition*, Elsevier, Churchill Livingstone.

Ranganathan, N., Braley, G., Pittman, B., Cooper, T., Perry, E., Krystal, J., D Souza, D. C. (2009). The Effects of Cannabinoids on Serum Cortisol and Prolactin in Human. *Psychopharmacology*, 203, 737-744.

Roane B.M., Taylor, D.T. (2008). Adolescent Insomnia as a Risk Factor for Early Depression and Substance Abuse. *Sleep*, 31, 1351-1356.

Robles, T.F., Glaser, R. in Kiecolt-Glaser, J.K. (2005). Out of balance. A new look at chronic stress, depression, and immunity. *Current directions in psychological science*, 14 (2), 111-115.

Roth, T. (2007). Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(5), 7-10.

Sarris, J., Byrne, G-J. A. (2011). Systematic review of insomnia and complementary medicine. *Sleep Medicine Review*, 15, 99-106.

Schweinsburg, A: D:, Brown, S. A., Tapert, S. F. (2008). The Influence of Marijuana Use on Neurocognitive Functioning in Adolescents. *Curr Drug Abuse Rev.*, 1(1), 99-111.

Settineri, S., Gitto, L., Conte, F., Fanara, G., Mallamace, D., Mento, C., Silvestri, R., Tati, F., Zoccali, R., Cordici, F., Grugno, R., Polimeni, G., Vitetta, A., Bramanti, P. (2012). Mood and sleep problems in adolescents and young adults: an econometric analysis. *J. Ment. Health. Policy. Econ.*, 1, 33-41.

Sharp, L. K., Lipsky, M. S. (2002). Screening for Depression Across the Lifespan: A Review of Measures for Use in Primary Care Settings. *American Family Physician*, 66(6), 1001-1009.

Stern, C. M. (2011). Corticotropin-Releasing Factor in the Hippocampus: Eustress or Distress? *J. Neurosci.*, 31 (6), 1935-1936.

Teran-Perez, G., Arana-Lechuga, Y., Esqueda-Leon, E., Santana-Miranda, R., Rojas-Zamorano, J. A., Velazquez Moctezuma, J. (2012). Steroid hormones and sleep regulation. *Medicinal Chemistry*, 11, 1040-1048.

Wirz-Justice, A. (2006). Biological rhythm disturbances in mood disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 21, 11-15.