

Laiendatud endokannabinoidsüsteem ning kannabinoidide mõju noore inimese ajutegevusele

Liina Haring^{1, 2}, Eero Vasar³

Endokannabinoidsüsteem (eKBS) on laiaulatuslik neuromodulaatorne süsteem, millel on ülioluline roll organismi sisekeskkonna stabiilsuse tagamises. Tegemist on kompleksse võrgustikuga, kuhu kuuluvad endokannabinoidid (eKB), kannabinoidretseptorid ja ensüümid, mis vastutavad kannabinoidide (KB) sünteesi ja lagundamise eest. Aju dünaamiline küpsemisprotsess nooruki- ja varajases täiskasvanueas tagab vajalike sünaptiliste ühenduste loomise ja nende ühenduste stabiliseerumise. Uuringute tulemused kinnitavad, et nende protsesside edukasse kulgemisse panustab olulisel määral eKBS. Eksogeensed KBd, sh tetrahüdrokannabinool (THC), avaldavad oma toimeid KB-retseptorite vahendusel ning arengu iseärasustest tulenevalt on noored vastuvõtlikumad THC ebasoovitavate mõjude avaldamisele. Artiklis on antud ülevaade eKBS-i toimimisest ja rollist sünaptilise plastilisuse ja tõhusa neurotransmissiooni tagamises ning kirjeldatud THC tarvitamisega kaasnevaid häireid eKBS-i toimimises, eeskätt noorukieas.

Tulenevalt järjest suurenevast kanepi tarvitamisest meelelahutuslikul eesmärgil, uimasti esmakordselt proovimisest üha nooremas eas (1), suurema Δ^9 -tetrahüdrokannabinooli (THC) sisaldusega kanepitoodete kasutamisest (2) ning kasvavast huvist kannabinoidide (KB) kasutamise vastu ravi eesmärgil (3) on oluline tunda endokannabinoidsüsteemi (eKBS) toimimist ja KBde toimeid noore inimese ajutegevusele.

Artikli eesmärk on anda ülevaade organismi laiendatud eKBS-i toimimisest – eeskätt KBde vahendatud psüühilistest efektidest – ning teadusuuringute põhjal kogunenud teadmistest lapse- ja noorukieas THC tarvitamisega kaasnevate tagajärgede kohta vaimsele tervisele.

Aju närvirakkude omavaheline suhtlemine toimub neurotransmitterite ehk virgatsainete vahendusel. Tavapäraselt vabanevad neurotransmitterid sünapssisse aktsioonipotentsiaali mõjul presünaptilises rakumembraanis paiknevatest põiekestest ning mõjutavad seeläbi spetsiifiliste retseptorite vahendusel erutuse ülekandumist postsünaptilistele närvirakkudele. Need virgatsained reguleerivad ja kontrollivad emotsioone, tunnetuslikke protsesse, käitumist, nn aju hüvitussüsteemi toimimist ning reageerimist stressile. eKBS-i peamiseks

ülesanneteks ajus on reguleerida erutust ja pidurdust esile kutsuvate virgatsainete vabanemist (4), kontrollida põletikulise protsessi aktiivsust, tagada sünaptiline plastilisus ja neuroprotektiivsus ning juhtida aju arengulisi protsesse (5). Seetõttu ei tohi alahinnata eKBS-i toimimist mõjutavate tegurite (sealhulgas eksogeensete KBde) tähtsust ajutegevusele.

ENDO- JA EKSOGEENSED KANNABINOIDID

Oma nimetuse on kannabinoidid saanud kanepitaime ladinakeelse nimetuse *Cannabis sativa* järgi. Kannabinoidid jaotatakse endogeenseteks (eKB-d) ja eksogeenseteks, viimased omakorda fütokannabinoidideks (fKB-d) ja sünteetilisteks kannabinoidideks (sKB-d). Jaotamise aluseks on molekuli päritolu või struktuuri homoloogia nende keemiliste ühenditega, mis teadaolevalt seonduvad KB-retseptoritega (6). Peamised eKB-d on *N*-arahhidonoüül-etanolamiin (AEA, anandamiid), 2-arahhidonoüülglütserool (2-AG), *N*-dokosaheksaenoüületanolamiin (DHEA), *N*-eikosapentaenoüületanolamiin (EPEA), dekosahexaenoüülglütserool (DHG) ja eikosapentaenoüülglütserool (EPG).

Kanepitaimest eraldatavatest fütokannabinoididest on tuntuimad THC ja

Eesti Arst 2021;
100(3):157–165

Saabunud toimetusse:
11.08.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
16.10.2020
Avaldatud internetis:
26.03.2021

¹ Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi psühhiaatriakliinik,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi psühhiaatriakliinik,
³ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Liina Haring
liina.haring@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
kanep,
endokannabinoidsüsteem,
endokannabinoidoom,
tetrahüdrokannabinool,
THC

kannabidiool (CBD), kuid lisaks on leitud üle kuuekümmne struktuurilt sarnase ühendi (7).

Kolmanda kategooria moodustavad sünteetilised kannabinoidid. Need molekulid sünteesiti keemialaborites algselt paljulubavate ravimkandidaatidena, kuid leidsid hoopis kasutust illegaalsete uimastitena (8). Sünteetilisi kannabinoide sisaldavate toodete levinud üldnimetus on *Spice* ja K2. Neil on looduslikust THCst intensiivsem psühhoaktiivne toime.

ENDOKANNABINOIDIDE SÜNTEES JA LAGUNDAMINE

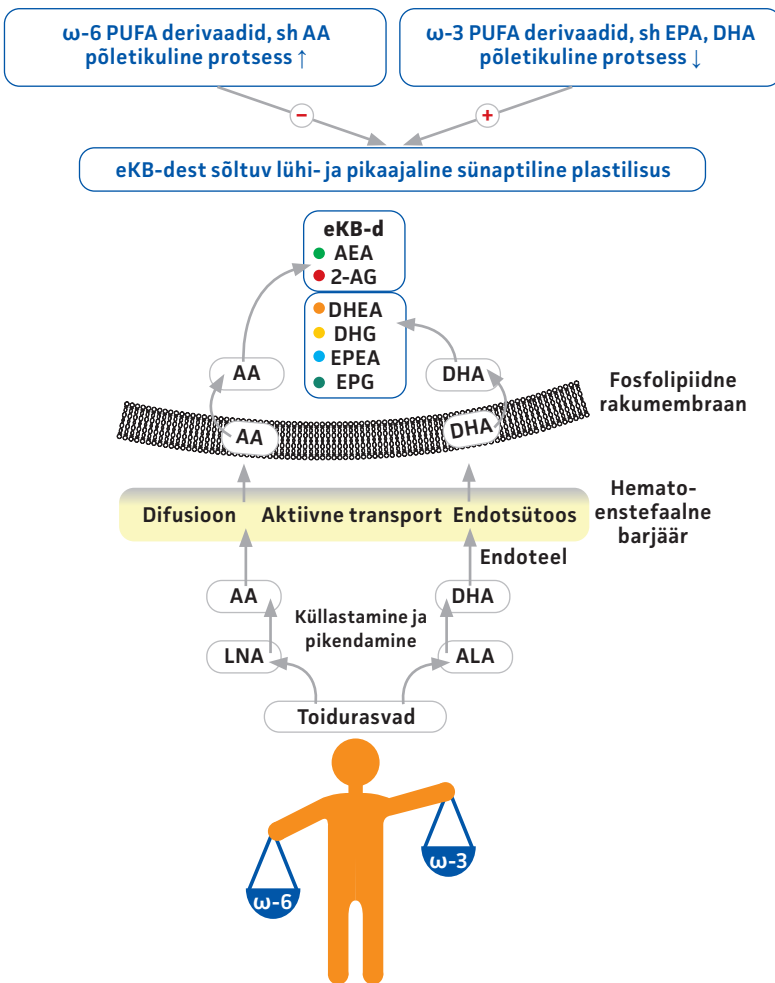
Endokannabinoidide bioloogiline aktiivsus sõltub biosünteetiliste ja kataboolsete

radade aktiivsusest. Kehoõmaseid eKB-sid sünteesitakse vastavalt organismi vajadusele peamiselt rakumembraanis paiknevatest lipiidsetest prekursoritest, eeskätt oomega-6 (ω -6) ja oomega-3 (ω -3) polüküllastumata rasvhapete (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) produktidest (9) (vt joonis 1). Lipiidsete prekursorite sisaldus närvirakkude fosfolipiidses membraanis sõltub toiduga saadud rasvhapetest, mille küllastumatus tase määrab nende struktuuri ja ülesanded. Toidus on olulised kaks polüküllastumata rasvhapet: linoolhape (ω -6 PUFA, LNA) ja alfa-linoleenhape (ω -3 PUFA, ALA), mida inimkeha ise sünteesida ei suuda (10).

Linoolhape (LNA) ja alfa-linoleenhape (ALA) metaboliseeritakse maksas enam küllastumata kehaõmasteks rasvhapeteks, nagu dokosaheksaenhappeks (DHA), eikosapentaenhappeks (EPA) ja arahhidoonhappeks (AA), mis läbivad hematoentsefaalbarjääri. Seejärel seotakse PUFA derivaadid estersidemete abil fosfolipiidses rakumembraaniga ning raku sees sünteesitakse neist endokannabinoidide või teisi ühendeid (11). ω -6 ja ω -3 PUFA derivaatide vahel toimib vastastikune kontroll: ω -6 PUFA-d pärsvivad ω -3 PUFA-de sünteesi rada ja vastupidi (10).

Inimorganism vajab ω -6 ja ω -3 PUFA-sid nende õiges vahekorras: ideaalne ω -6 : ω -3 suhe on 2 : 1-le (12). Toiduga saadavate PUFA-de omavaheline suhe on aja jooksul oluliselt muutunud ja on erinevas kultuuriruumis erinev. Kui muinasajal oli ω -6 : ω -3 suhte väärtus 0,79, siis praegu on vastav keskmine näitaja Jaapanis 4,0; India maapiirkondades 5–6,1; Lääne-Euroopas 15,0; Ameerika Ühendriikides 16,7 ning India suurlinnades 38–50 (13). Oomega-6 PUFA derivaadid, sh AA, on põletikulises protsessis soodustavad ja põletikku alalhoidvad ning oomega-3 PUFA derivaadid, sh EPA ja DHA, aga põletikuvastased biomolekulid (11).

Rohkelt ω -6-t sisaldav söögisedel soodustab muu hulgas ülekaalulisuse, metaboolse sündroomi, II tüüpi diabeedi ja kardiovaskulaarsüsteemi haiguste avaldumist (14). Lisaks on PUFA derivaadid hädavajalikud aju normaalseks arenguks ja toimimiseks (15). Uuringud on näidanud, et ω -3 PUFA-de vähesus toidus põhjustab gamma-aminovõihappe-ergilistes juhteteedes häireid endokannabinoididest sõltuvas sünaptilises plastilisuses, mis omakorda mõjutab glutamaatergiliste sünapsite plas-



Lühendid: endokannabinoidid (eKB-d), linoolhape (LNA), alfa-linoleenhape (ALA), arahhidoonhape (AA), dokosaheksaenhape (DHA), arahhidoonüületanolamiin (AEA, anandamiid), 2-arahhidoonüülgütserool (2-AG), dokosaheksaenüületanolamiin (DHEA), eikosapentaenüületanolamiin (EPEA), dokosaheksaenüülgütserool (DHG), eikosapentaenüülgütserool (EPG), eikosapentaenhape (EPA).

Joonis 1. Polüküllastumata rasvhapete (PUFA) produktide süntees ja olulisus sünaptilise plastilisuse tagamises.

tilisust, tuues kaasa varajases eluperioodis arenguhäireid ning hiljem neurodegeneratiivseid, meeleolu ja tunnetuslike protsesside häireid (11, 16). PUFAd derivaadid (sh eKB-d) mõjutavad olulisel määral ka hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealiste telge ja glükokortikoidide vabanemist, kujundades seega organismi vastust stressi põhjustavatele olukordadele (11).

Sajandivahetusest saadik on eKBS-i defineeritud kui kompleksset pleiotroopset süsteemi, mis koosneb kaht tüüpi kannabinoidretseptoritest (tüüp 1 ja 2, KB1 ja KB2); nende retseptorite endogeensetest ligandidest ehk eKB-dest ja viiest ensüümist. Tolle aja teadmiste kohaselt vastutasid need ensüümid – N-atsüül-fosfatidüületanoolamiin - selektiivne fosfolipaas D (NAPE-PLD); diatsüülgütserooli lipaas (DAGL α ja β); rasvhappe amiidi hüdrolaas (FAAH) ja monoatsüülgütserooli lipaas (MAGL) – endokannabinoidide biosünteesi ja lagunemise eest (17).

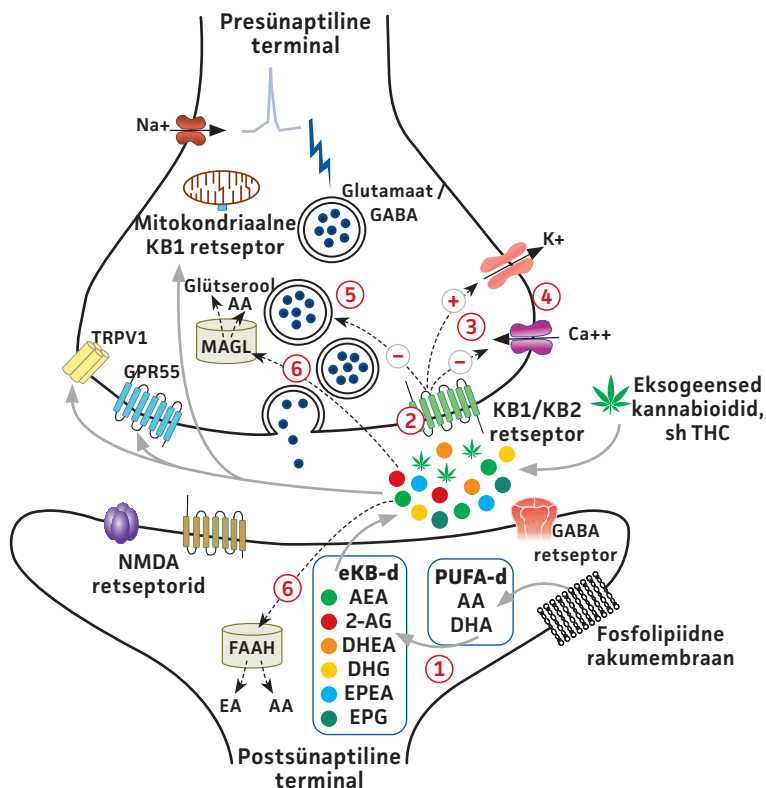
ENDOKANNABINOIDDOOM

Viimase kümnendi jooksul lisandunud teadmised on näidanud, et eKBS-i nüüdisaegne käsitus ei mahu eeltoodud raamistikku. eKBS on osa suuremast signaalradade süsteemist, mis on seotud organismi lipiididega ja kannab nimetust endokannabinoidoom (eKB-oom) (17).

Uuringud on näidanud klassikaliste endokannabinoididega sarnaste molekulide olemasolu, mis kuuluvad nendega keemiliselt sarnasesse klassi (amiidid või pikaahelised rasvhapete estrid), kuid mille toimed ei avaldu KB1 ja KB2 retseptoritega seondumise kaudu, vaid läbi selle, et aktiveeritakse eKB-de toimetest erinevaid metaboolseid radu ja ensümaatilisi protsesse.

Laiendatud eKBS-i ehk eKB-oomi kuuluvad mitmed N-atsüületanoolamiinid, monoatsüülgütseroolid, N-atsüül aminohapped, N-atsüül-dopamiinid, N-atsüül-tauriinid ja N-atsüül-serotoniinid. Need toimivad retseptorite TRPV1 (mööduva potentsiaaliga vanilloidi 1 retseptor), PPAR α (peroksisoomi proliferaatori aktiveeritud retseptor α), GPR55 (G-valguga seotud retseptor 55 ehk kannabinoidretseptor tüüp 3 (KB3)) ja 5-HT1A (serotoniini 1A retseptor) ja teiste retseptorite vahendusel (1, 17, 18).

Joonisel 2 on kujutatud lihtsustatud skeem endokannabinoidide sünteesi, signaalradade ning AEA, 2-AG lagunemise kohta.



Joonis 2. Aju laiendatud endokannabinoidsüsteemi toimimise lihtsustatud skeem.

Endokannabinoidsüsteemi toimimise unikaalsus seisneb asjaolus, et endokannabinoidid arahhidonoüületanoolamiin (AEA), 2-arahhidonoüülgütserool (2-AG), dokosaheksaenoüületanoolamiid (DHEA), eikosapentaenoüületanoolamiid (EPEA), deksaheksaenoüülgütserool (DHG) ja eikosapentaenoüülgütserool (EPG) vabanevad postsünaptilisel rakumembraanil ① ja avaldavad peamiselt oma toimet presünaptilisel membraanil paiknevate retseptorite vahendusel ②. Seondudes KB-retseptoritega (KB1, KB2), mõjutavad eKB-d rakusiseseid kaskaade, mis hõlmavad Ca²⁺ raku sisenemise pidurdamist ③, K⁺ rakust välja viimise soodustamist ④ ning adenülaadi tsüklaasi inhibeerimise soodustamist ja seeläbi sekundaarse virgatsaine – tsükliilise adenosiin-monofosfaadi (cAMP) – moodustumise vähenemist. See omakorda pärsib neuromediaatori vabanemist sünaptilistest põiekestest ⑤ ja seeläbi erutuse ülekandumise vähenemist ühelt närvirakult teisele. Lisaks on eKB-d võimelised moduleerima presünaptiliste KB-retseptoritega ühinemise järel rakusiseseid transkriptsiooniprotsesse. eKB-d võivad ühineda ka nt mööduva potentsiaaliga vanilloidi 1 retseptoriga (TRPV1), G-valguga seotud retseptor 55-ga (GPR55), mitokondriaalsete KB1 retseptoritega. eKB-de lagunemine toimub peamiselt hüdrolyüsi käigus ⑥.

AEA ja 2-AG lõhustamise eest vastutavad rasvhappe amiidi hüdrolaas (FAAH) ja monoatsüülgütserooli lipaas (MAGL) ning tekkivateks ühenditeks on vastavalt etanoolamiin (EA), arahhidoonhape (AA) ja glütserool. Siiski võivad eKB-d olla eelühenditeks, millest sünteesitakse tsüklooksügenaase,

lipooksügenaase, tsütokroome ja teisi bioaktiivseid molekule. eKB-de metabolismi kesknärvisüsteemis panustavad ka mikrogliia ja astrotsüüdid ning KB1 retseptoreid leidub vähesel määral lisaks ka gliiarakudel, astrotsüütidel, oligotendrotsüütidel, postsünaptilistel närviraku membraanidel ning endo- ja lüsoosoomide membraanidel. Eksogeensed KBd (sh kanepitaimest pärinevad või sünteetiliselt saadud) toimivad samuti KB1 ja KB2 retseptorite kaudu, käivitades oluliselt intensiivsemalt samu signaalradasid, mida ka eKB-d toime avaldamiseks kasutavad.

Ajus toimiv eKBS kuulub laiendatud eKBS-i koosseisu, mis on kaasatud muu hulgas rakkude, kudede, elundite ja organismi homeostaasi säilitamisesse; aju arengusse, sünaptilise plastilisuse tagamisse; neurotransmitterite ja mikrogliiast põletikuliste mediaatorite vabanemise ning glükoosi ja lipiidide metabolismi ehk energiatasakaalu reguleerimisse; aju ja soolestiku omavahelisse suhtlemisse ning motoorse tegevuse koordineerimisse (17–19). Seega, tegemist on äärmiselt dünaamilise, mitmekülgse ja paindliku süsteemiga, mis reguleerib mitmeid füsioloogilisi protsesse.

ENDO- JA EKSOGEENSETE KANNABINOIDIDE TOIME

Peamine meelelahutuslikul eesmärgil tarvitatav psühhoaktiivne fütokannabinoid THC saadakse kanepitaimes leiduva mittepsühhotroopse prekursori Δ^9 -tetrahydrokannabinoolhappe (THCA) töötlemisel kuivatamise ja/või kuumutamise teel (20). THC tekitatud toimed psüühikale on vahendatud peamiselt KB1 retseptorite aktivatsiooni kaudu, need retseptorid paiknevad valdavalt närvikoes inhibitoorsetel (pidurdavatel) γ -aminovõihappe (GABA) ja eksitatorsetel (erutavatel) glutamaatergilistel neuronitel (6). Lisaks on tõendeid, et KB1 agonistid (sealhulgas THC) on suutelised stimuleerima dopamiini vabanemist naalduvas tuumas (21), mis on osa aju hüvitussüsteemist. On kord juba nii, et liiga sagedane ja/või intensiivne hüvitus võib põhjustada hävituse. THC toime KB2 retseptoritele on vastutav immuunmodulaatorsete efektide eest (22).

Endo- ja eksogeensete KBde seondumine KB1 retseptoritega on kompleksne protsess, mis sõltub erinevatest teguritest. Teatud

olukordades käituvad nii THC kui ka AEA ehk anandamiid KB1 retseptorite suhtes nõrkade agonistidena (nt retseptorite tiheduse vähesuse korral) ja võivad antagoniseerida 2-AG efekte KB1 retseptoritel. Teistel juhtudel võib aga THC (kuid ka anandamiid) KB1 retseptoril toimida tõhusa agonistina. THC toimed sõltuvad ka asjaolust, kas biomolekuli on manustatud ühekordselt või korduvalt ning kas on manustatud väiksema või suurema THC sisaldusega, sh sünteetilisi kannabinoide sisaldavaid tooteid.

Püsivalt tugev KB-retseptorite aktivatsioon eksogeensete KBdega põhjustab KB-retseptorite desensitiseerimist ja retseptorite arvu maharegulatsiooni, põhjustades soovitud mõjude kadumise või isegi pöörd-efekti. Lisaks on eksogeensed KBd oma toimetes eKBS-ile vähem selektiivsed, mõjutades seetõttu närvisüsteemis paiknevaid KB-retseptoreid suuremal määral, kui eKB-d. Seega on endogeensete ja eksogeensete KBde interaktsioon oluliselt mitmetahulisem kui üksnes tähelepanek, et THC toime avaldub üle molekuli seondumise KB1 retseptoriga (5, 23).

Teine enam uuritud fKB on kannabidiol (CBD), mis toimib nii KB1 kui ka KB2 retseptoritel pigem nõrga antagonistina ning TRPV1 retseptoril agonistina. Seetõttu puudub CBD-l THC-le omane psühhotroopne aktiivsus ning biomolekul toimib kui vastand mõningatele THC negatiivsetele kõrvaltoimetele ning sel on neuroprotektiivseid ja antioksidantseid omadusi ning terapeutiline potentsiaal suruda alla põletikuline reaktsioon ning vähendada ärevust, iiveldustunnet ja oksendamist (20).

eKB-d vahendavad kümnete sekundite jooksul ilmnevaid lühiajalisi muutusi sünaptilises transmissioonis, tuues kaasa depolarisatsioonist indutseeritud erutust või pidurdust, sõltuvalt sellest, kas eKB-de toime märklauaks on glutamaat- või GABA-ergilised terminalid (23, 24). Pikemaajalised (minutite ja tundide jooksul aset leidvad) eKB-de vahendatud efektid sünapside tasandil peegeldavad pre- ja postsünaptilise aktiivsuse mitmekülgsete muutuste tagajärgi (25). Tulenevalt aga asjaolust, et võrreldes eKB-dega on fKB-de ja sKB-de afiinsus KB1 ja KB2 retseptorite suhtes suurem ning eksogeensete KBde metabolism ja kehast elimineerimine pikemaajalisem, erineb ka kehaomaste ja eksogeensete KBde toime kestus olulisel määral ehk fKB-d ja

sKB-d toovad esile pikemaajalisi eKBS-i mõjustusi (26, 27).

THC ja selle mõned metaboliidid on rasvlahustuvad ja võivad seetõttu rasvkoos püsida suhteliselt kaua ning aja jookslu sealt vabanedes oma toimet järjepanu edasi avaldada (29). Oluline on lisada, et fKB-dega sarnastel biomolekulidel on organismis sihtmärke, mida nad ei jaga eKB-dega ja vastupidi. Seega, eKB-oom ja fütokannabinoidoom (fKB-oom) on vaid osaliselt kattuvad, mistõttu on oluline nimetatud „-oome” käsitleda nii bioloogiliste kui ka ravispektrite uurimisel eraldi (30).

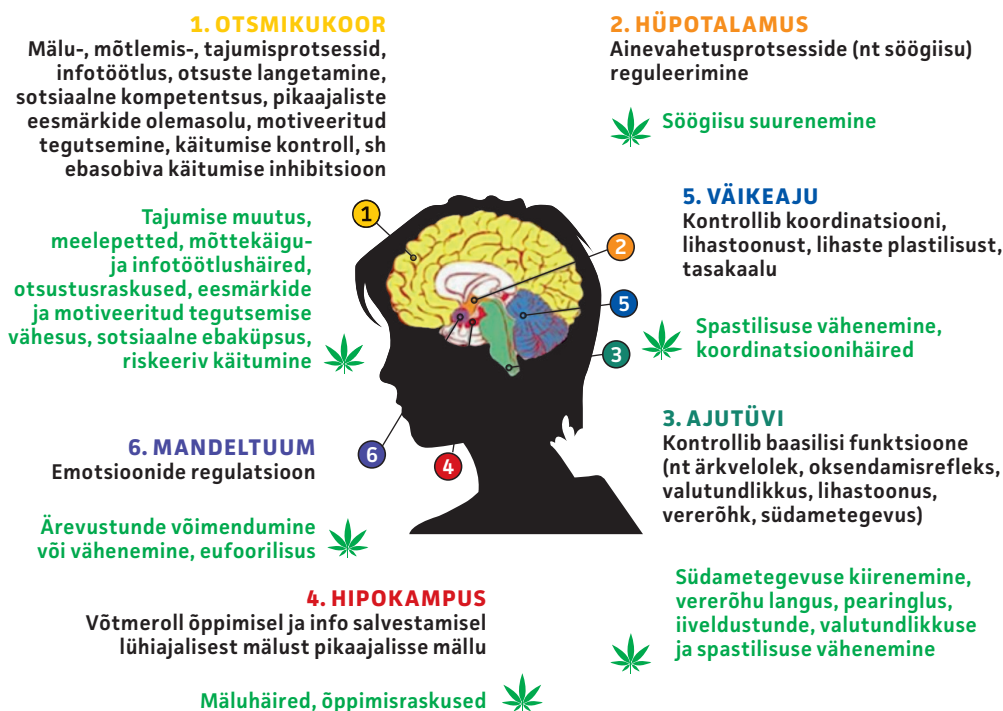
EKSOGEENSETE KANNABINOIDIDE TARVITAMISEGA KAASNEVAD PSÜÜHILISED EFEKTID

Meelelahutuslikul eesmärgil tarvitatakse THCd sisaldavaid tooteid eeskätt naudingu-, lõõgastustunde ning „high” ehk pilvesoleku saavutamiseks (1). Enamik eksogeensete KBde vahendatud käitumuslikest efektidest realiseeruvad aju eKBS-i kaudu ning THC toimed erinevad isikuti suurel määral. Sageli ilmnevate toimete eripära on seotud KB-retseptorite paiknemisega aju erinevates piirkondades. Kannabinoidretseptorite tihedus on suur otsmikusagaras, vaheajus,

limbilises süsteemis ja väikeajus ning vähemal määral on neid ajutüves ja mujal (vt joonis 3). Need aju piirkonnad täidavad erinevaid olulisi funktsioone ning meelelahutuslikul eesmärgil tarvitatud eksogeensed KBd põhjustavad nihkeid vastavate ajupiirkondade toimimises.

fKB-de ja sKB-de ühekordse või ka korduva tarvitamisega kaasnevad negatiivsed mõjud psüühilistele protsessidele on mitmefaasilised ning sõltuvad tarvitatud THC annusest (31) ja vanusest, mil ainet tarvitatakse (1).

Akuutsed ehk kohesed toimed ilmnevad uimasti tarvitamise ajal ja kestavad mõne tunni. Lühiajaliste efektidena täheldatakse sageli eufoorilisust, ärevust või agiteeritust, aja kulgemise aeglustumist, otsustamisraskusi, tähelepanuhäireid, reaktsiooniaja pikenemist, mööduvaid psüühooisi (laadseid) sümptomeid (nt kuulmis-, nägemis- või taktiliseid illusioone, hallutsinatsioone, depersonalisatsiooni- ja derealisatsioonielamusi, ülemäärase kahtlustamise ja paranoidsete mõtete ilmumist, lennukate ideede, desorganiseerunud mõtlemise ja tähenduslike ideede või luulumõtete avaldumist), õppimisvõimekuse ja koordineeritud tegevuse häirimist ning söögiisu



Joonis 3. Suurema tihedusega kannabinoidretseptorite piirkonnad aju, nende funktsioon ning eksokannabinoidide tarvitamisel ilmnevad häired.

suurenemist, suukuivust, tahhükardilisust, skleerade hüperemeiat (32, 33).

Isikud, kellel on suurenenud psühhoosirisk või kellel on hiljuti diagnoositud esmakordne psühhoosiepisood, võivad olla nende kliiniliste tunnuste avaldumise suhtes haavatavamad. Sellistest noortest on 37% nimetanud, et kogesid esmakordselt psühhoosi(-laadseid) sümptomeid just kanepi tarvitamise ajal (34).

Kanepi korduv, sageli igapäevane tarvitamine kuude või aastate jooksul võib kaasa tuua kanepitarvitamise häire, ainest sõltuvuse kujunemise, õppimisvõimekuse ja mälu käepärasuse vähenemise, tähelepanuhäired, motivatsioonilise tegutsemisvõimekuse vähenemise, püsiva köha, bronhiidi, obstruktiivse kopsuhaiguse, kardiovaskulaarsüsteemi haiguste avaldumise, metaboolseid häireid ning psühhoootilise häire tekkeriski suurenemise (33).

Kanepitarvitamise foonil võib avalduda psühhoootiline häire nii uimasti tarvitamisest tingitud psühhoootilise häirena kui ka kroonilise kuluga skisofreeniaspektri häirena. Epidemioloogilised uuringud on veenvalt näidanud, et kanepi tarvitamine soodustab skisofreeniaspektri häire teket inimestel, kes on häire avaldumisele predisponeeritud (35, 36). Hiljutine uuring näitas, et suure THC sisaldusega ($\geq 10\%$) kanepitoodete igapäevane tarvitamine suurendab kroonilise psühhoootilise häire vallandumise riski peaaegu 5 korda võrreldes mittetarvitajatega (37). On leitud, et kanepi tarvitamise algus enne 15. eluaastat suurendab skisofreenia avaldumise riski enne 26. eluaastat 4 korda võrreldes isikutega, kes alustasid kanepi tarvitamist 18. eluaastal või hiljem (1).

THCd sisaldavate kanepitoodete tarvitamisega kaasnev haiguskoormuse suurenemine avaldub eriti noorte hulgas (1). Seda seostatakse asjaoluga, et noorukieas toimub intensiivne sünaptiliste ühenduste reorganiseerimine, mille käigus üleliigsed sünaptilised ühendused elimineeritakse ja olulised ühendused stabiliseeritakse. Samal ajal muudetakse ka neurotransmitterite tootmise määra ning erinevates ajupiirkondades kohandatakse retseptorite hulki närvirakkudel (38). Sellised anatoomilised ja füsioloogilised muutused tõhustavad aju närvivõrgustiku toimimist, teisalt aga võib nende muutuste käigus geneetiliste ja keskkondlike tegurite koostoimel käivi-

tuda haiguslikke protsesse, mis avalduvad psühhihahäiretena (39).

ENDOKANNABINOIDSÜSTEEMI OLULISUS AJU ARENGUS

Endokannabinoidüsteem koordineerib aju arenguga seotud protsesse nii sünni eel kui ka väikelapse- ja noorukieas (40). Eksogeensete kannabinoidide tarvitamine raseduse ajal nii meelelahutuslikul eesmärgil kui ka iiveldustunde vähendamiseks on viimase kolme kümnendi jooksul suurenenud (41, 42). Uuringud on kirjeldanud seoseid rasedusaegse kannabinoidide tarvitamise ja hiljem järglastel ilmnevate närvisüsteemi arenguhäirete või iseärasuste vahel, mis võivad avalduda autismispektri häirena (43), psühhoosilaadsete kogemustena, tähelepanu- ja mõttekäiguhäiretena, sotsialiseerumis- ja uneprobleemidena (44), hüperaktiivsuse, impulsiivsuse ning käitumishäiretena (45).

Noorte endi tarvitatavad kanepitooted mõjutavad eeskätt kõige hiljem – teismeeast noore täiskasvanueani – lõplikult välja arenevat ajuosa, otsmikusagara eesosa katvat ajukoore osa, prefrontaalsagarat (PFS). See struktuur reguleerib kõrgeimaid kognitiivseid funktsioone, nt otsuste langetamist, impulsi kontrolli, tähelepanu säilitamise ja ümberlülitumise võimekust, eesmärkide nimel tegutsemist jms. Lisaks osaleb PFS isiksuse seadumuste väljakujunemises, mis omakorda mõjutab seda, kuidas sündsalt vastatakse sotsiaalsetes situatsioonides ilmnevatele nõudmistele (46).

PFS on rohkearvulistes ühendustes peaaegu kõikide teiste kortikaalsete ja subkortikaalsete ajustruktuuridega (47), mis annab sellele ajupiirkonnale unikaalse ülesande kontrollida ja juhtida enamikku kognitiivsetest ja afektiivsetest funktsioonidest. Seetõttu oletatakse, et THC manustamine noorukieas võib kaasa tuua aju närvivõrgustiku struktuuralseid muutusi, mis omakorda põhjustavad hälbeid aju funktsionaalsuses (48).

Loomkatsetega on näidatud, et teatud spetsiifilistel eluperioodidel võib aju areng olla eksokannabinoidide toimete suhtes eriti haavatav (nt häirub tõhusalt toimivate GABA-ergiliste ehk inhibitoorsete juhteteede väljakujunemine). Inimeste närvisüsteemi arengustaadiumeid silmas pidades oleks vastav vanusevahemik varasest teismeeast kuni 16.–17. eluaastani.

Prekliinilistest ja kliinilistest uuringutest on selgunud, et eKBS-i küpsemine on samuti vanusest sõltuv dünaamiline protsess, mis on vajalik mitmete neuroarenguliste muutuste õigeaegseks asetleidmiseks (49). Sünni järel suurenevad ajas astmeliselt nii sünteesitavate eKB-de kui ka aju KB1 retseptorite hulgad, mis saavutavad maksimumi teismeeas (50). Arengu käigus muutub ka endokannabinoidide lagundavate ensüümide hulk (40). Normaalselt aju arengurada silmas pidades kujundab eKBS ealiste arengutele vastavalt närvivõrgustiku konnektiivsust (51).

Tähelepanuväärne on ka eKB-de funktsioon mikroglia aktivatsiooni kontrollis. Mikrogliaarakud on kesknärvisüsteemi makrofaagid, mis täidavad immuunfunktsiooni, kuid vastutavad ka teiste kesknärvisüsteemi homeostaatiliste funktsioonide eest. Endokannabinoidid reguleerivad aju-immuunsüsteemi toimimise telge, inhibeerides (peamiselt KB2 retseptorite vahendusel) mikroglia aktivatsiooni, vähendades seeläbi põletiku teket soodustavate või madalatasemelist põletikku alalhoidvate mediaatorite tootmist, kaitstes nii närvirakke kahjustuste eest (52). Lisaks on närvisüsteemi efektiivse toimimise seisukohast oluline ka eKBS-i kontrollitav aksonite müeliniseerumine, mis algab enne sündi ja kestab kogu elu, olles kõige intensiivsem kahel esimesel eluaastal (53).

TETRAHÜDROKANNABINOOLI SISALDUS KANEPITOODETES

THC suure sisaldusega kanepitoodete tarvitamisega kaasnevate terviseriskide avaldumised on individuaalsed ja sõltuvad kanepitarvitaja vanusest ning erinevatest pärilikest ja keskkonnateguritest. Kanepi tarvitamine tervist kahjustaval viisil ei ole kanepisõltuvuse sünonüüm. Ka ühekordne kanepi tarvitamine võib kaasa tuua soovimatuid tervisekahjustusi.

Kanepi tarvitamise mõju on lisaks muudele teguritele seotud tootes sisalduva THC sisaldusega ning THC ja kannabidiooli (CBD) omavahelise suhtega.

Kui Ameerika Ühendriikides sisaldas 1970. aastatel tarvitatud kanep keskmiselt 1,7% THCd ja mõõdukas koguses CBDd (54), siis viimase kümnendi jooksul on THC sisaldus kanepitoodetes suurenenud 8,9 protsendilt 17,1 protsendini, CBD sisaldus

aga samal ajal drastiliselt vähenenud. Sellest tulenevalt on keskmine THC/CBD suhe suurenenud 23-lt 104-ni (55). Lisaks on võimalik kanepist toota ekstrakte, milles THC sisaldus küündib 25–75%-ni (56). Seega manustab tänane kanepitarvitaja tõenäoliselt mitu korda enam THCd, kui seda tehti aastakümneid tagasi. See asjaolu on tekitanud ka olukorra, kus praegused kanepi tarvitamise mõjusid kajastavad teadusuuringud ei ole varasemate uurinutega võrreldavad (2).

Kanepi tarvitamisega seonduvate negatiivsete psüühiliste efektide uurimisel mainitakse sageli piiranguna asjaolu, et puudub ühtne seisukoht selles osas, kas kanep põhjustab pikaajaseid terviseriske otseselt või on uimasti üks paljudest teguritest, mis üksnes korreleerub samasuunaliselt teiste samal ajal mõju avaldavate põhjustega. Hoolimata kanepi tarvitamisega seotud sotsiaalsete vaadete ja arvamuste muutumisest ajas, on enamik meditsiini- ja valdkonna uurijaid rõhutanud, et praeguste teadmiste kohaselt ei ole kanepi tarvitamine ohutu ja seda eriti noortel. Avalik rahvatervise seisukoht peaks julgustama ja toetama teismelisi hoiduma kanepi tarvitamisest nii nooruki- kui ka noores täiskasvanueas (57). Olgu legaalne või mittelegaalne, on THC siiski terviseriske põhjustav ja sõltuvust tekitav biomolekul (54).

Mida paremini mõistame eKBS-i toimimist, seda paremini saame aru võimalikest THC vahendatud ebasoovitavatest efektidest ning oskame tõendus põhise info põhjal noorte valikuid suunata.

KOKKUVÕTE

Laiendatud eKBSi toimimise põhimõtete käsitlemisel tuleb rõhutada eKBS-i olulisust aju närvivõrgustiku efektiivses arengus ja toimimises. Noorukieas leiavad aset mitmed olulised närvisüsteemi küpsemise protsessid, mis tagavad aju närvivõrgustiku tõhusa funktsioneerimise järgnevateks eluperioodideks. Äärmiselt oluline on kriitilistel eaperioodidel vältida ebasoodsate keskkondlike tegurite, sh meelelahutuslikul eesmärgil THC tarvitamisega seotud toimeid eKBS-i vahendatud neuroarengulistesse ja neuromodulaatorsetesse protsessidesse.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel ei ole huvide konflikti artiklis käsitletud teemadega.

¹ Department of Psychiatry, University of Tartu, Estonia, ² Psychiatry Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, ³ Department of Physiology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
Liina Haring
liina.haring@kliinikum.ee

Keywords:
cannabis,
endocannabinoid system,
endocannabinoidome,
tetrahydrocannabinol, THC

SUMMARY

The expanded endocannabinoid system and the effects of cannabinoids on the adolescent brain

Liina Haring^{1,2}, Eero Vasar³

The endocannabinoid system (ECS) is a widespread neuromodulatory system that plays a crucial role in maintaining homeostasis in the human body. It is a complex network of endocannabinoids (eCB-s), cannabinoid (CB) receptors and enzymes responsible for their biosynthesis and degradation. The dynamic course of brain maturation, particularly synaptic potentiation and pruning, occurs during the transition from adolescence into early adulthood. Evidence suggests that changes in eCB signalling contribute to these processes. Exogenous CB-s, such as tetrahydrocannabinol (THC), exert their biological effects through their interactions with CB receptors. Youth is also a period of higher vulnerability for exposure to THC. This review will provide an introduction to the ECS with an emphasis on its role in synaptic plasticity, neurotransmission, as well as on how THC exposure can potentially disrupt the function of the ECS, especially during adolescence.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Montoya ID, Weiss SRB. Cannabis use disorders. Switzerland: Springer; 2019.
- ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014): analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry* 2016;79:613–9.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (U.S.). The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington: The National Academies Press; 2017.
- Di Marzo V. Biosynthesis and inactivation of endocannabinoids: Relevance to their proposed role as neuromodulators. *Life Sci* 1999;65:645–55.
- Lu H-C, Mackie K. An Introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* 2016;79:516–25.
- Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol* 2013;64:21–47.
- Brenneisen R. Forensic Science and medicine: marijuana and the cannabinoids. Chapter 2 - chemistry and analysis of phytocannabinoids and other cannabis constituents. New Jersey: Humana Press Inc; 2007.
- Ford BM, Tai S, Fantegrossi WE, Prather PL. Synthetic pot: not your grandfather's marijuana. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:257–76.
- Dyall SC. Interplay between n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids and the endocannabinoid system in brain protection and repair. *Lipids* 2017;52:885–900.
- Zilmer M, Rehema A, Soomets U, Zilmer K. Inimikeha põhilised biomolekulid (meditsiiniliselt tähtsamad ülesanded). Inimorganismi metabolism (biokemism ja kliinilised aspektid). Tallinn: Avita; 2015.
- Bosch-Bouju C, Layé S. Dietary omega-6/omega-3 and endocannabinoids: implications for brain health and diseases. *InTech*; 2016.

- Zilmer M, Kokassaar U, Lill A. Normaalne söömine: teejuht ja abimees eluks nüüdisaja globaalsel infoprüümil. Tallinn: Avita; 2015.
- Simopoulos A. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients* 2016;8:128.
- Sokoła-Wysoczańska E, Wysoczański T, Wagner J, et al. Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in cardiovascular system disorders—a review. *Nutrients* 2018;10:1561.
- Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:771–85.
- Thomazeau A, Bosch-Bouju C, Manzoni O, Layé S. Nutritional n-3 PUFA deficiency abolishes endocannabinoid gating of hippocampal long-term potentiation. *Cereb Corte* 2016;bh052.
- Di Marzo V, PetrocCELLIS LD. Fifty years of 'cannabinoid research' and the need for a new nomenclature. *Cannabinoids*. Chichester: John Wiley & Sons; 2014.
- Veilleux A, Di Marzo V, Silvestri C. The expanded endocannabinoid system/endocannabinoidome as a potential target for treating diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2019;19.
- Meletis C. The important role of the endocannabinoid system and the endocannabinoidome in gut health. *Altern Ther Health Med* 2019;25:24–8.
- Di Marzo V, Silvestri C. Lifestyle and metabolic syndrome: contribution of the endocannabinoidome. *Nutrients* 2019;11:1956.
- Gardner EL, Paredes W, Smith D, et al. Facilitation of brain stimulation reward by Δ⁹-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* 1988;96:142–4.
- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem* 1999;6:635–64.
- Madras B, Kuhar MJ, eds. The effects of drug abuse on the human nervous system. Amsterdam: Elsevier; 2014.
- Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron* 2012;76:70–81.
- Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev* 2009;89:309–80.
- Chevalyre V, Castillo PE. Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses. *Neuron* 2003;38:461–72.
- Basavarajappa B, Subbanna S. Potential Mechanisms underlying the deleterious effects of synthetic cannabinoids found in spice/K2 products. *Brain Sci* 2019;9:14.
- Bergamaschi MM, Karschner EL, Goodwin RS, et al. Impact of prolonged cannabinoid excretion in chronic daily cannabis smokers' blood on per se drugged driving laws. *Clin Chem* 2013;59:519–26.
- Desrosiers NA, Himes SK, Scheidweiler KB, Concheiro-Guisan M, Gorelick DA, Huestis MA. Phase I and II cannabinoid disposition in blood and plasma of occasional and frequent smokers following controlled smoked cannabis. *Clin Chem* 2014;60:631–43.
- Di Marzo V, Piscitelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* 2015;12:692–8.
- Sarris J, Sinclair J, Karamacoska D, Davidson M, Firth J. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry* 2020;20.
- Sherif M, Radhakrishnan R, D'Souza DC, Ranganathan M. Human laboratory studies on cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry* 2016;79:526–38.
- Hall W, Renström M, Pozyvak V, World Health Organization, Management of Substance Abuse Team. The health and social effects of nonmedical cannabis use. Geneva: WHO Document Production Services; 2016.
- Peters BD, de Koning P, Dingemans P, Becker H, Linszen DH, de Haan L. Subjective effects of cannabis before the first psychotic episode. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:1155–62.
- Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence. *Biol Psychiatry* 2016;79:549–56.
- Andréasson S, Engström A, Allebeck P, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *The Lancet* 1987;330:1483–6.
- Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEL): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 2019;6:427–36.
- Renard J, Krebs M-O, Le Pen G, Jay TM. Long-term consequences of adolescent cannabinoid exposure in adult psychopathology. *Front Neurosci* 2014;8:361.
- Fatemi SH, Folsom TD. The Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 2009;35:187.
- Meyer HC, Lee FS, Gee DG. The role of the endocannabinoid system and genetic variation in adolescent brain development. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:21–33.
- Martin CE, Longinaker N, Mark K, Chisolm MS, Terplan M. Recent trends in treatment admissions for marijuana use during pregnancy. *J Addict Med* 2015;9:99–104.

42. Corsi DJ, Hsu H, Weiss D, Fell DB, Walker M. Trends and correlates of cannabis use in pregnancy: a population-based study in Ontario, Canada from 2012 to 2017. *Can J Public Health* 2019;110:76–84.
43. Corsi DJ, Donelle J, Sucha E, et al. Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nat Med* 2020;26:1536–40.
44. Paul SE, Hatoum AS, Fine JD, et al. Prenatal cannabis exposure and childhood outcomes: Results from the ABCD study. *Epidemiology* 2019, DOI: 10.1101/2019.12.18.19015164.
45. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:325–36.
46. Szczepanski SM, Knight RT. Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron* 2014;83:1002–18.
47. Selemon L, Goldman-Rakic P. Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J Neurosci* 1988;8:4049–68.
48. Lorenzetti V, Solowij N, Yücel M. The role of cannabinoids in neuroanatomic alterations in cannabis users. *Biol Psychiatry* 2016;79:e17–31.
49. Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:30–42.
50. Harkany T, Guzmán M, Galve-Roperh I, Berghuis P, Devi LA, Mackie K. The emerging functions of endocannabinoid signaling during CNS development. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:83–92.
51. Berghuis P, Rajnec AM, Morozov YM, et al. Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science* 2007;316:1212–6.
52. Lisboa SF, Gomes FV, Guimaraes FS, Campos AC. Microglial cells as a link between cannabinoids and the immune hypothesis of psychiatric disorders. *Front Neurol* 2016;28:7.
53. Volpe JJ, Volpe JJ, eds. *Volpe's neurology of the newborn*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
54. Piomelli D, Haney M, Budney AJ, Piazza PV. Legal or illegal, cannabis is still addictive. *Cannabis Cannabinoid Res* 2016;1:47–53.
55. Chandra S, Radwan MM, Majumdar CG, Church JC, Freeman TP, ElSohly MA. New trends in cannabis potency in USA and Europe during the last decade (2008–2017). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:5–15.
56. Raber JC, Elzinga S, Kaplan C. Understanding dabs: contamination concerns of cannabis concentrates and cannabinoid transfer during the act of dabbing. *J Toxicol Sci* 2015;40:797–803.
57. Shen H. News feature: cannabis and the adolescent brain. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117:7–11.

Mispuhul teha kerge ajutrauma korral lapsele aju kompuutertomograafiline uuring?

USA andmeil diagnoositakse ajutrauma aastas 3,1%-l kuni 17aastasel lapsel ja noorukil. Enamikul juhtudel (80%) on tegu kerge ajutraumaga. Kompuutertomograafiline (KT) uuring võimaldab täpsustada traumaga seotud muutuste olemasolu ajus ja koljul ning rakendada adekvaatset ravi ja režiimi. KT-uuring on seotud suure kiirguskoormusega ja seepärast on tähtis, et uuring oleks tehtud adekvaatsetel näidustustel. Kirjanduses on lahknevad arvamused selle kohta, millest lähtudes tuleks otsustada KT-uuringu vajadus kerge ajutrauma korral, eriti lastel.

Hiina uurijad analüüsisid 279 kerge ajutraumaga (Glasgow' koomaskaala (GKS) väärtus vahetult trauma järel 15 palli) kuni 18 aasta vanuse lapse/nooruki haigusjuhte. Kõigile oli tehtud 24 tunni jooksul pärast traumad KT-uuring. Aju/kolju traumaahtiline kahjustus ilmnes pooltel (50,2%) uuritutest. Sagedasemad leiud olid kolju fraktuur (38,7%), koljusisene hematoom (17,2%), kontusioonikolle ajus (8,6%), subarahnoidaalne hemorraagia (7,9%). Operatiivset ravi vajas 2,5% vaatlusalustest.

Kõige sagedasemad sümptomid ja vaevused olid kerge ajutraumaga lastel peavalu (72%), skalbi hematoom (47,7%) ja iiveldus oksendamisega või ilma (37,6%). Traumaatilisele aju/kolju kahjustusele viitav leid ilmestus kõige

sagedamini patsientidel, kel oli skalbi hematoom (riskisuhe 3,040), verejooks kõrvast või ninast või prillhematoom (riskisuhe 2,234) ja iiveldus oksendamisega või ilma (riskisuhe 2,186).

Ka heas seisundis (GKS 15 palli) ajutrauma kahtlusega patsienti tuleb pärast traumad mõne päeva vältel jälgida ja seisundi halvenemise korral teha KT-uuring. Refereeritud uuringu järgi tuleks kohe pärast traumad teha KT-uuring lastele, kel on kolju hematoom, verejooks ninast või kõrvast või prillhematoom, samuti lastele, kes kurdavad iiveldust ja/või oksendavad.

REFEREERITUD

Wang J, Hu Y, Wu P. Risk factors for positive brain CT scan in children with traumatic brain injury and GCS = 15: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e24543.

LÜHIDALT