

A KANNABISZ ÁTPROGRAMOZZA A MÉG ÉRETLEN IDEGRENDSZER FEJLŐDÉSÉT

GULYÁS ÉVA

Az elmúlt évek során az egészségügyi előnyök és kockázatok újraértékelésével a kannabisz-használat egyre inkább elfogadottabbá vált. A fogyasztók számának növekedésével terhes nők, fiatal anyukák és tinédzserek is könnyebben hozzájuthatnak a szerhez, mely azonban számos idegrendszeri következménnyel járhat. A Nature tudományos folyóiratban 2021-ben megjelent összefoglaló alapján a következőkben ezen hatásokat járjuk körbe (Bara és mtsai, 2021). A tanulmányban a prenatális/perinatális (születés előtti/ és körüli időszak) és a serdülőkori kannabinoid-expozíció neurobiológiai következményeiről olvashatnak.

Az utóbbi években a kannabisz-használat ártalmainak társadalmi megítélése pozitív irányba változott. Rekreatív és gyógyászati célú használatát a világ számos országában engedélyezték, dekriminalizálták. A kannabisz fogyasztás ártalmi azonban fokozott aggodalomra adnak okot, ha terhes nők, gyermeküket szoptató anyukák és tinédzserek élnek e szerrel. Az utóbbi évek folyamán folyamatosan nőtt a kannabisz THC tartalma, mely az egészségügyi aggályokat is tovább erősíti. Míg az 1960-as és 80-as évek között a kannabisz THC tartalma kevesebb, mint 2 % volt, napjainkra a legnépszerűbb


fajták esetében a THC tartalom a 17-28 % közötti értéket is elérheti (Stuyt, 2018).

Az agy fejlődése dinamikusan és precízen szabályozott folyamat, amely viszonylag későn - fiatal felnőtt korban - fejeződik be. Az idegrendszer fejlődési szakaszaiban és a felnőttkori szabályozásban egyaránt kiemelt szerepe van az endokannabinoid rendszernek. Az endokannabinoid rendszerbe (ECS) tartozó kannabinoid-receptorok (CB1R és CB2R) a THC elsődleges célpontjai.

A CB1 receptorok már a terhesség 9. hetétől kezdve jelen vannak a fejlődő magzatban. Fontos szerepe van az egyes sejtek differenciációjában és sokasodásában az olyan agyi területekben, mint az agykéreg, bazális előagy, kisagy, és hipotalamusz. A receptorok megjelenése szabályozhatja az agyban a neuronok és gliasejtek közötti arányt, és mennyiségi változásai a magzati fejlődés során módosíthatja az agykéreg és a hippocampus közötti összeköttetést. A receptorok kifejeződése dinamikusan változik a születéstől a serdülőkorig, majd a korai felnőtt korra nagy számban fordulnak elő elsősorban az agykéregben, a bazális ganglionok hippocampusában, a kisagyban és a viselkedések széles körét szabályozzák, beleértve a kognitív folyamatokat, a motoros funkciókat, az érzelmeket, a jutalmazást, a memóriát és a táplálékfelvételt.

Kannabisz-expozíció a terhesség alatt

Figyelembe véve az ECS fontos szerepét a sejtek számának növekedésében, migrációjában, differenciálódásában és a neuronok érésében, nem meglepő az a tény, hogy a terhesség alatti kannabisz-expozíció káros hatással bír a magzat fejlődő idegrendszerére. Rágcsálómodellekben születés előtt (5.-20. terhességi napig, ami az emberek esetében az első és második trimeszternek felel meg) a CBR-agonisták (olyan anyagok, amelyek kannabinoid receptorhoz kötődnek és azon biológiai választ idéznek elő) alkalmazása többször kimutatta, hogy



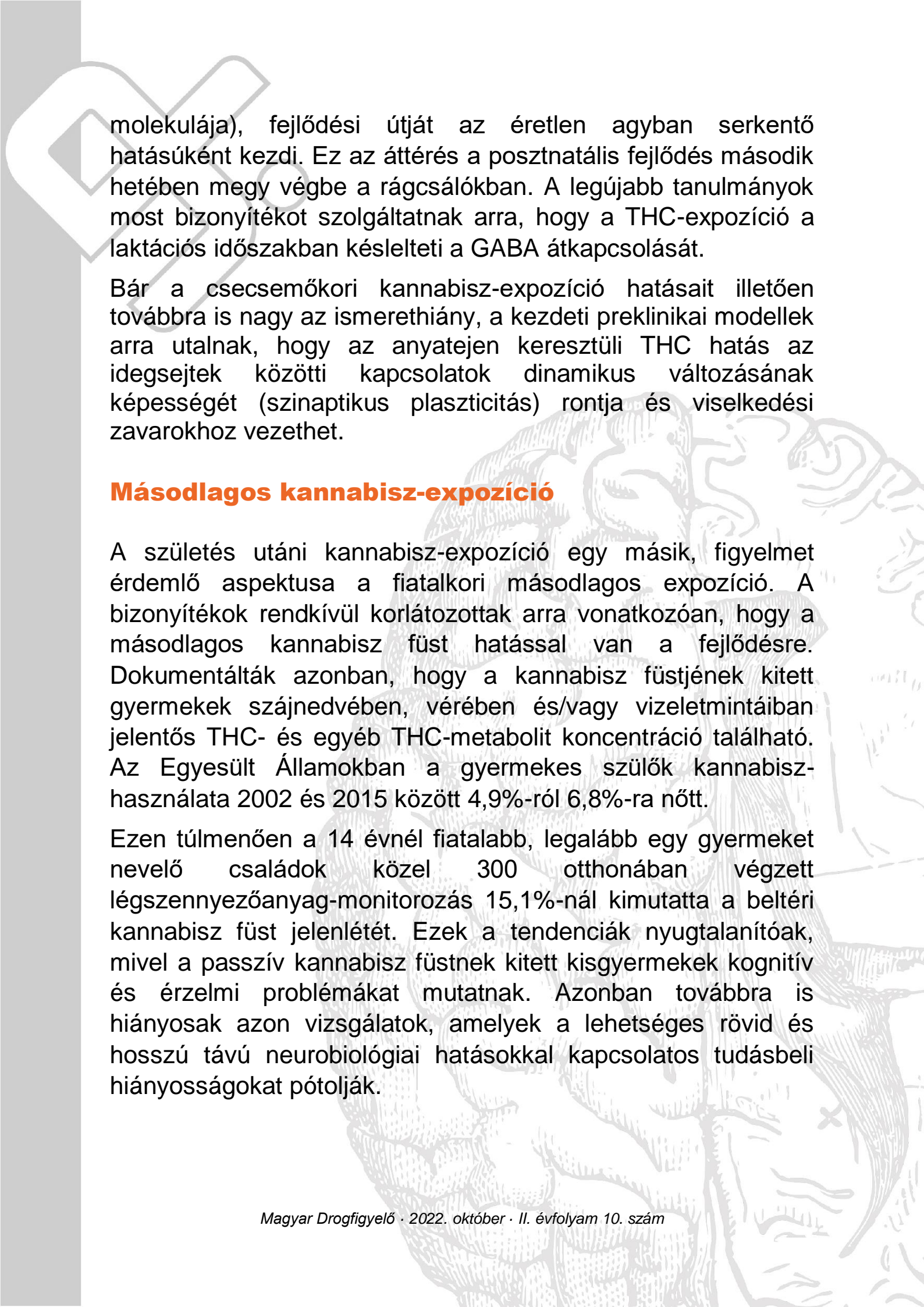
hatásukra megváltoznak a jelátviteli rendszerek (glutamáterg, GABAerg, dopamingerg, opioiderg, szerotonerg). Az állatmodellek során megfigyelt károsodások egy része a méhen belüli kannabisz-használatnak kitett magzatok agyában is kimutatható. Ezen gyermekek és serdülők esetében a tanulási képesség-, a memória-, és a figyelem romlását, illetve agresszív viselkedést figyelték meg. Ezenkívül az állatmodellekben leírt dopaminerg rendszer változásai tükrözhetik a depressziós tüneteket, a szorongás-szerű viselkedést és a gyermekkorban, serdülőkorban és fiatal felnőttkorban megfigyelt fokozott kábítószer-használatot.

Kannabisz-expozíció szoptatás ideje alatt

Becslések szerint az USA-ban a szoptató nők 15 %-a használ kannabiszt, azonban ennek a csecsemőkre gyakorolt hatásairól egyelőre keveset tudni. Mivel lipidmolekulákról van szó, ezek a kannabinoidok átkerülnek az anyatejbe és megváltoztathatják annak összetételét. A kannabisz metabolitjai megtalálhatók az anyatejben, és a rendszeres fogyasztás során nagyobb koncentrációban felhalmozódhatnak, ami jelentős hatással lehet a csecsemők egészsége (Josan és mtsai, 2022).

A gyermekkori agyfejlődés rendkívül érzékeny a környezeti ingerekre és az expozíció jelentős következményekkel járhat, hiszen az idegsejtek közötti kapcsolatok kiépítése a születés utáni időszakban a legaktívabb.

Tekintettel a humán vizsgálatokkal kapcsolatos kihívásokra, az állatmodellek döntő fontosságúak a neurobiológiai betekintéshez. Néhány tanulmány elkezdte vizsgálni a szoptatás alatti expozíciót rágcsálómodellekben. E vizsgálatok egyik vonala a GABAerg rendszerre összpontosított, mivel a GABA jelátvitel kritikus fontosságú a normális spontán hálózati aktivitáshoz, valamint a neuronhálózatok éréséhez és finomításához. Fontos, hogy bár a GABA a központi idegrendszer fő gátló neurotranszmittere (kémiai hírvivő



molekulája), fejlődési útját az éretlen agyban serkentő hatásúként kezdi. Ez az áttérés a posztnatális fejlődés második hetében megy végbe a rágcsálókban. A legújabb tanulmányok most bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a THC-expozíció a laktációs időszakban késlelteti a GABA átkapcsolását.

Bár a csecsemőkori kannabisz-expozíció hatásait illetően továbbra is nagy az ismerethiány, a kezdeti preklinikai modellek arra utalnak, hogy az anyatejen keresztül THC hatás az idegsejtek közötti kapcsolatok dinamikus változásának képességét (szinaptikus plaszticitás) rontja és viselkedési zavarokhoz vezethet.

Másodlagos kannabisz-expozíció

A születés utáni kannabisz-expozíció egy másik, figyelmet érdemlő aspektusa a fiatalkori másodlagos expozíció. A bizonyítékok rendkívül korlátozottak arra vonatkozóan, hogy a másodlagos kannabisz füst hatással van a fejlődésre. Dokumentálták azonban, hogy a kannabisz füstjének kitett gyermekek szájnedvében, vérében és/vagy vizeletmintáiban jelentős THC- és egyéb THC-metabolit koncentráció található. Az Egyesült Államokban a gyermekes szülők kannabisz-használata 2002 és 2015 között 4,9%-ról 6,8%-ra nőtt.

Ezen túlmenően a 14 évnél fiatalabb, legalább egy gyermeket nevelő családok közel 300 otthonában végzett légszennyezőanyag-monitorozás 15,1%-nál kimutatta a beltéri kannabisz füst jelenlétét. Ezek a tendenciák nyugtalanítóak, mivel a passzív kannabisz füstnek kitett kisgyermekek kognitív és érzelmi problémákat mutatnak. Azonban továbbra is hiányosak azon vizsgálatok, amelyek a lehetséges rövid és hosszú távú neurobiológiai hatásokkal kapcsolatos tudásbeli hiányosságokat pótolják.

Kannabisz-expozíció serdülőkorban

A serdülőkort a tudomány egy különösen érzékeny, kritikus időszaknak tekinti. A fiatalkori neurobiológiai folyamatokban és viselkedésformákban jelentős mértékű finomodás következik be, különösen a kognitív funkciók, a jutalmazás és az érzelmek szempontjából fontos területeken. A serdülőkori kannabisz-használat és a pszichés zavarok kialakulásának kockázata közötti fokozott összefüggést számos tanulmány dokumentálja. Az ilyen állapotok közé tartozik a szorongás, a depresszió, a függőség és a pszichózisos zavarok. Az ECS jelentős változásokon megy keresztül serdülőkorban és kritikus szerepet játszik az agy végső felépítésének kialakításában. A serdülőkori THC-expozíció megváltoztatja az ECS normál egyéni fejlődését. A THC továbbá jelentősen befolyásolja a CB1 receptor kifejeződését és funkcionalitását. Állatkísérletekben a nőstény patkányok érzékenyebbek a serdülőkori THC-expozícióra, mely depresszió-szerű viselkedést, szociális elkerülést és memória zavarokat okoz, míg a hím patkányok munkamemória-hiányt és nagyobb érzékenységet mutatnak a THC jutalmazó hatásaira.

Ezek a nemi különbségek összhangban vannak az emberek nemek közötti hatásainak különbségeivel, ahol a kannabisz-használó nők nagyobb hajlamot mutatnak a depresszióra, a férfiak pedig hajlamosabbnak tűnnek a függőségre, beleértve a kannabisz-használati zavar kialakulásának nagyobb kockázatát.

Továbbá a serdülőkori kannabiszhasználat a kábítószerekkel szembeni fokozott fogékonysággal jár együtt. A preklinikai modellek megismételték ezeket az eredményeket: a serdülőkori THC-expozíció a későbbi életkorban a kokain, a heroin és a kannabinoidok iránti fokozott érzékenységgel jár együtt. A dopaminerg rendszer fent leírt változásai mellett, amely régóta szerepet játszik a függőséget okozó viselkedés kialakulásában és fenntartásában, úgy tűnik, hogy a genetika és a viselkedésbeli

tulajdonságok is szerepet játszanak a serdülőkori THC-indukált opioid-érzékenységben.

A tinédzserkori kannabisz-használat negatív hatásai megmutatkoznak a neurokognitív teljesítményben, az agy makro- és mikroszerkezeti fejlődésében, valamint az agyműködés megváltozásában. A jövőben több serdülőkori longitudinális vizsgálatra van még szükség, amely képes elkülöníteni a meglévő egyéni különbségeket a kannabisz-használat következtében kialakultaktól. A longitudinális kutatások segítenének tisztázni azt is, hogy a már meglévő különbségek és/vagy a serdülőkori krónikus kannabisz-használat milyen mértékben járul hozzá a pszichiátriai rendellenességek és a kognitív károsodás kialakulásához felnőttkorban (Jacobus és Tapert, 2014).

Epigenetikai hatások

Az "epigenetika" kifejezést általában olyan molekuláris biológiai mechanizmusok leírására használják, amelyek a genetikai kód megváltoztatása nélkül módosítják a génkifejeződést. Az ECS-t - más biológiai rendszerekhez hasonlóan - nagymértékben szabályozza az epigenetika és ezek a folyamatok kritikus szerepet játszanak mind a rövid és hosszú távú idegsejtek közötti kommunikációban, mind a plaszticitás különböző aspektusainak szabályozásában a korai életben, a felnőtt agyban és a különböző neuropszichiátriai rendellenességekben.

Az epigenetika és a kannabisz-expozícióval kapcsolatban meglepően kevés tanulmány készült. Azonban kimutatták a dopamin D2 receptorhoz köthető epigenetikai folyamatok megváltozását, amely potenciálisan fokozza a függőségre való hajlamot.

Generációk közötti hatás

Egyre több bizonyíték van arra, hogy a kannabisz a csíravonalon keresztül is hatással lehet a szinaptikus fejlődés és a viselkedés

generációkon átívelő alakítására. Az első kísérlet ennek a lehetőségnek a vizsgálatakor hím és nőstény patkányokat kis dózisú THC-nek tettek ki időszakosan serdülőkorukban, és felnőttkorukban párosodtak. Meglepő módon a hím utódaik fokozott hajlandóságot mutattak a heroin önadagolására, és rendellenes viselkedést figyeltek meg annak megvonása során.

Ezzel szemben a felnőttkorban alacsony vagy mérsékelt dózisú THC-nek kitett hímek mindkét nemben csökkent figyelmi teljesítményű, serdülőkori hiperaktivitású, valamint károsodott tanulási és emlékezeti képességű utódokat hoztak világra. További kutatásokra van szükség, de ezek az eredmények azt sugallják, hogy a kannabinoid-expozíciónak a férfi és női csíravonalakon keresztül közvetített egyedi, generációkon átívelő hatásai lehetnek.

Az ECS nemcsak a különböző testi sejtek és élettani rendszerek fejlődésében játszik kritikus szerepet, hanem a reprodukcióban is. Ismert, hogy mind a hím, mind a női reproduktív szövetek kannabinoid-receptorokat és endokannabinoidokat expresszálnak. A kannabiszt használó nőkről ismert, hogy rosszabb minőségű petesejteket termelnek, ami alacsonyabb terhességi rátával jár. A férfiaknál a THC megzavarhatja a spermiumok normális fejlődését és mind az emberi kannabisz-használat, mind a rágcsálók THC-expozíciója csökkent spermiumszámmal és megváltozott spermiummotilitással jár.

Összefoglalás

Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a kannabisz-expozíció a fejlődés kritikus időszakaiban megváltoztathatja a normál idegi fejlődést, amely később viselkedési zavarok kialakulásához vezethet. A kannabisz-használat nemcsak az egyén életében, hanem generációkon átívelően is kifejezheti káros következményeit. A növekvő szakirodalom ellenére továbbra is nagy hiányosságok vannak a korai kannabinoid-

expozícióval kapcsolatos egyéni különbségekkel kapcsolatos ismeretekben, beleértve a genetikát, a nemet, a fejlődés során bekövetkező egyéb környezeti hatásokat (például trauma/stressz, toxinok és egyéb drogok) és az expozíció mennyiségét/gyakoriságát.

A téma iránt részletesebben érdeklődők figyelmébe ajánljuk intézetünk YouTube csatornáján elérhető, Dr. Sófi Gyulával, a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Gyermek és Serdülő Pszichiátriai Osztályának osztályvezető főorvosával készített videós interjút. A videó ezen a linken érhető el: https://www.youtube.com/watch?v=7b9FZhVQ1_I.

Források

Bara A, Ferland JN, Rompala G, Szutorisz H, Hurd YL. Cannabis and synaptic reprogramming of the developing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2021 Jul;22(7):423-438. doi: 10.1038/s41583-021-00465-5. Epub 2021 May 21. PMID: 34021274; PMCID: PMC8445589.

Jacobus J, Tapert SF. Effects of cannabis on the adolescent brain. *Curr Pharm Des*. 2014;20(13):2186-93. doi: 10.2174/13816128113199990426. PMID: 23829363; PMCID: PMC3930618.

Josan, C., Shiplo, S., Fusch, G. et al. Cannabis use during lactation may alter the composition of human breast milk. *Pediatr Res* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02315-1>

Stuyt E. The Problem with the Current High Potency THC Marijuana from the Perspective of an Addiction Psychiatrist. *Mo Med*. 2018 Nov-Dec;115(6):482-486. PMID: 30643324; PMCID: PMC6312155.