

Kannabiksen vaikutus työmuistin toimintaan nuorilla ja nuorilla aikuisilla

Sara Kivelä

LuK-tutkielma

Turun yliopisto

Biologian laitos

19.03.2024

Biologian tutkinto-ohjelma

Laajuus: 6 op

Hyväksytty (pvm):

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti

tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin Originality Check-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Biologian laitos

KIVELÄ, SARA: Kannabiksen vaikutus työmuistin toimintaan nuorilla ja nuorilla aikuisilla

Tutkielma, xx

Neurobiologia

Maaliskuu 2024

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check –järjestelmällä

Nuoret muodostavat maailmanlaajuisesti kohtalaisen suuren kannabiksen käyttöryhmän. Nuorilla on kehittyvät aivot, ja on epäselvää, onko nuorena aloitetulla kannabiksen käytöllä myöhemmin aikuisiällä havaittavia negatiivisia ja pysyviä vaikutuksia työmuistin toimintaan. Työmuistia käytämme päivittäin ja se on osa lyhytkestoista muistia. Sen avulla muistiin varastoidaan hetkellisesti informaatiota ja tätä informaatiota prosessoidaan. Työmuistia tarvitsemme päätöksentekoon, ongelmanratkaisuun ja uuden oppimiseen, ja työmuisti linkittyy vahvasti säilömuistiin. Työmuistin hermoverkosto koostuu erityisesti dorsolateraalaisesta etuotsalohkosta, pihtipoimun etualueesta ja päälaenlohkosta. Kannabiksen pääasiallinen vaikuttava aine THC, tuottaa psykoaktiiviset vaikutuksensa kiinnittymällä kannabinoidireseptoreihin, jotka ovat osa endokannabinoidijärjestelmää. Endokannabinoidijärjestelmä osallistuu sisäsyntyisesti esimerkiksi keskushermoston kehitykseen ja säätelee synaptista plastisuutta, joka on muistin kannalta oleellista.

Tutkimustulokset osoittavat kannabiksen negatiivisia vaikutuksia nuorten työmuistin toimintaan, mutta vaikutukset eivät ole välttämättä pysyviä, vaan saattavat palautua mitä pidempään on päihteettömänä. Kannabiksen käyttäjät mahdollisesti hyödyntävät aivoalueita, jotka eivät normaalisti ole käytössä työmuistia aktivoivien tehtävien aikana. fMRI-tutkimukset osoittavat, että kannabiksen käyttäjien aivoilta vie enemmän resursseja suoriutua työmuistia kuormittavista tehtävistä, joka näkyy suurempana aktivaationa esimerkiksi etuotsalohkossa ja erityisesti hyperaktivaatioina vasemmassa päälaenlohkossa. Kannabiksen käyttö nuorena näyttäisi vaikuttavan negatiivisesti hippokampuksen tilavuuteen, joka on muistin ja oppimisen kannalta tärkeä aivorakenne. Jotkut työmuistin osa-alueet, kuten verbaalinen työmuisti ja tarkkaavaisuus, saattavat palautua nopeasti mitä pidempään on päihteettömänä. Kannabiksen varhaisella aloitusiällä, koko elämänaikaisella käytöllä ja viikoittaisilla käyttötiheyksillä näyttäisi olevan erinäiset vaikutuksensa työmuistin täsmällisyyteen, reaktioaikaan ja prosessointinopeuteen. Kannabiksen käyttö ei näyttäisi vaikuttavan työmuistia kuormittavista tehtävistä suoriutumiseen verrattaessa kannabista käyttämättömiin henkilöihin. Kannabiksen negatiiviset vaikutukset saattavat tulla esiin vasta työmuistin ollessa voimakkaasti kuormittunut. Eläinkokeilla on näyttöä THC:n huonontavan työmuistin toimintaa ja suorituskykyä, mutta toisaalta myös päinvastoin.

Asiasanat

Kannabis, nuoret, muisti, aivot, kehitys, hermosolu, työmuisti, aivokuvantaminen, endokannabinoidijärjestelmä, THC, fMRI

Sisällysluettelo

1	JOHDANTO	1
2	ENDOKANNABINOIDIJÄRJESTELMÄ	2
2.1	Kannabinoidireseptorit.....	3
2.2	Endokannabinoidit & THC	3
3	MUISTI	4
3.1	Työmuisti	5
3.2	Muistin mekanismit	6
3.3	Muistin neurofysiologinen mekanismi	6
4	TUTKIMUSTULOKSIA.....	8
4.1	Eläinkokeet.....	8
4.2	Tutkimuksia aivoalueiden toiminnoista.....	10
5	POHDINTA.....	15

1 JOHDANTO

Tiedetään, että kannabiksen akuutteihin vaikutuksiin kuuluu työmuistin katkonaisuus. On kuitenkin epäselvää aiheuttaako nuorena aloitettu kannabiksen käyttö myöhemmin havaittavaa, pysyvää työmuistin heikkenemistä, koska nuorilla on kehittyvät aivot.

Nuoruus on aivojen kehitykselle tärkeää aikaa. Kognitiiviset toiminnot kehittyvät ja aivojen harmaa aine vähenee eri alueilta, kun taas valkea aine lisääntyy iän myötä. Myös hippokampuksen tilavuus kasvaa. Hermosolujen koko ja määrä kasvavat, sekä tapahtuu aksonien myelinisaatiota, joka nopeuttaa sähköistä viestinvälitystä hermosolujen välillä. (Hermanson & Sajaniemi, 2018) Synapseja karsiutuu ja hermosolujen väliset yhteydet järjestäytyvät uudelleen, joka edesauttaa myelinisaatiota. Erityisesti etuotsalohko jatkaa kehittymistään pisimpään ja saavuttaa kypsyytensä vasta noin 25 vuoden iässä. (Hermanson & Sajaniemi, 2018) Nämä kaikki vaikuttavat työmuistin toimintaan ja kehitykseen. Erilaisten päihteiden liian varhainen aloitus ja pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa muutoksia nuorten kehittyvissä aivoissa, ja näistä muutoksista voi olla merkittävää ja pysyvää haittaa työmuistin kannalta myöhemmin aikuisiällä.

Kannabis on maailmanlaajuisesti yksi suosituimmista huumausaineista nuorten keskuudessa. Kannabiksen pääasiallinen psykoaktiivinen aine on delta-9-tetrahydrokannabinoli eli THC, joka saa aivoissa aikaan muutoksia sekä kannabidioli eli CBD. Näitä kannabiksen vaikuttavia aineita kutsutaan kannabinoideiksi. Yhdysvalloissa kannabis on suosituin teini-ikäisten käyttämä laiton huume. Jopa 30,7 % 17–18 vuotiaista ja 19,5 % 15–16 vuotiaista nuorista oli käyttänyt kannabista vuonna 2022. (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2022.) Suomessa 11 % 15–16 vuotiaista oli kokeillut ainakin kerran elämänsä aikana kannabista vuonna 2019 ja Euroopassa vastaavasti 16 %. (Kannabiksen käyttö Suomessa - THL, 2022).

Nuoret kannabiksen käyttäjät muodostavat maailmanlaajuisesti suhteellisen suuren käyttöryhmän, joten on tärkeää tutkia, mikäli nuorena aloitettu kannabiksen säännöllinen tai epäsäännöllinen käyttö aiheuttaa pysyvää työmuistin heikkenemistä. Työmuistin heikkeneminen aiheuttaa ongelmia tiedon prosessoimisessa ja tämä voi vaikuttaa nuorten pärjäämiseen esimerkiksi koulussa ja myöhemmin työelämässä.

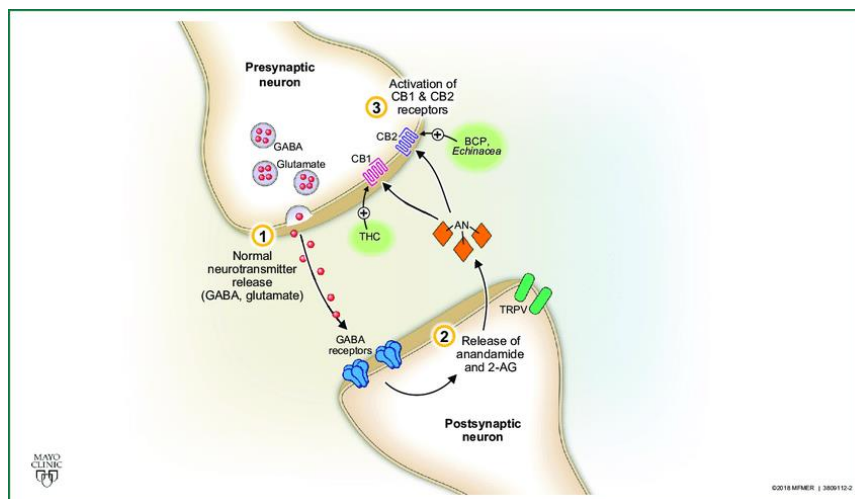
Tutkielmassani esittelen eläinmalleilla toteutettuja tutkimuksia THC:n vaikutuksesta työmuistin toimintaan sekä fMRI:llä ja neuropsykologisilla testeillä saatuja tutkimustuloksia nuorena aloitetun kannabiksen käytön vaikutuksista nuorten ja nuorten aikuisten työmuistin toimintaan eripituisten

käyttökatojen jälkeen. Tutkimuksissa kannabiksen käyttöiä ja kokonaismääräinen elämänaikainen käyttöaika ja käytön aloitusikä vaihtelevat. Koska kannabista käytetään yleisimmin polttamalla, kaikki edellä esittämäni tutkimustulokset perustuvat poltetun kannabiksen vaikutuksiin. Poltetun kannabiksen savun sisältämä THC kulkeutuu keuhkojen kautta verenkiertoon ja näin aivoihin, jossa THC sitoutuu kannabinoidireseptoreihin, jotka ovat osa endokannabinoidijärjestelmää.

2 ENDOKANNABINOIDIJÄRJESTELMÄ

Endokannabinoidijärjestelmä osallistuu sisäsyntyisesti keskushermoston kehitykseen ja useiden kognitiivisten ja fysiologisten prosessien muokkaukseen. Se vaikuttaa hermosolujen aktivaatioon ja hermoverkoston toimintaan säätelemällä synaptista plastisuutta. (Lu & MacKie, 2016) Endokannabinoidijärjestelmä osallistuu myös useiden eri elinten, kuten aivojen, maksan ja ruuansulatuskanavan homeostasian säätelyyn. (Vickery & Finch, 2020)

Endokannabinoidijärjestelmä koostuu endogeenisistä kannabinoideista eli endokannabinoidista, näiden kannabinoidireseptoreista sekä entsyymeistä, jotka vastaavat endokannabinoidien syntetisoinnista ja hajottamisesta. (Lu & MacKie, 2016)



Kuva 1. Endokannabinoidijärjestelmä. Kuvassa näkyvät CB₁-ja CB₂-reseptorit, 2-AG ja anandamidi sekä THC, joka kiinnittyy CB₁-reseptoriin. (VanDolah ym., 2019)

2.1 Kannabinoidireseptorit

Keskeisimmät kannabinoidireseptorit ovat CB₁- ja CB₂-reseptorit. Näistä CB₁ esiintyy pääasiassa keskushermostossa, työmuistin kannalta oleellisilla alueilla. Se on erityisen runsas isoaiivokuorella, hippokampuksessa, tyvitumakkeissa ja pikkuaivoissa. Ne sijaitsevat pitkälti presynaptisten hermosolujen hermopäätteissä ja vaikuttavat näin kemialliseen viestinvälitykseen synapsien kautta. (Lu & MacKie, 2016; Lu & Mackie, 2021)

CB₂-reseptoreita löytyy paljon vähemmän keskushermostosta ja ne ilmenevät pääasiassa immuunisoluissa, kuten mikroglia soluissa. (Lu & MacKie, 2016) On myös osoitettu, että tulehduksen aikana niiden ekspressio lisääntyy. (Maresz ym., 2005) CB₁ ja CB₂ ovat molemmat G – proteiini kytkentäisiä reseptoreita. (Lu & MacKie, 2016)

2.2 Endokannabinoidit & THC

Tunnetuimmat endokannabinoidit ovat 2-arakidonoyylyglyseroli (2-AG) sekä anandamidi (AEA). AEA:lla on korkea affiniteetti CB₁-reseptoreihin ja toimii näihin osittaisena agonistina, aktivoiden reseptoreita. AEA:lla on matala affiniteetti CB₂-reseptoreihin. 2-AG:lla on kohtalainen affiniteetti sekä CB₁- ja CB₂-reseptoreihin ja toimii näihin agonistina. (Martínez ym., 2020)

CB₁- ja CB₂-reseptorien aktivaatio endokannabinoidien vaikutuksesta vähentää esimerkiksi syklisen AMP:n määrää ja estää joidenkin jänniteherkkien kalsiumkanavien toimintaa. Kalsiumia ei vapaudu, mikä taas vaikuttaa hermovälittäjäaineiden vapautumiseen vesikkeleistä. Kannabinoidireseptorien aktivaatio aktivoi useita proteiinkinaaseja, kuten MAP- kinaaseja sekä kaliumkanavia. Nämä molemmat ovat osallisena g – proteiini kytkentäisen signaalinvälitysketjun toiminnassa. (Savolainen ym., 2004)

Kannabis tuottaa pääasiassa psykoaktiiviset vaikutuksensa CB₁-reseptorien kautta. THC:n on osoitettu toimivan osittaisena agonistina CB₁-reseptorille. Dutta ym. 2022 tutkimuksen mukaan tämä johtuisi siitä, miten THC kiinnittyy CB₁-reseptoreihin. Paronis ym. 2012 tutkimuksessa THC:n hypotermiset vaikutukset rotilla ulottuvat vain tiettyyn pisteeseen, eli THC:n lisääminen tietyn rajan jälkeen ei alenna rottien suoliston lämpötilaa enempää, verrattaessa muihin aineisiin. Tämä on tutkijoiden mukaan todiste THC:n toimimisesta osittaisena agonistina. Samassa tutkimuksessa THC:n on osoitettu toimivan myös antagonistisesti. Se voi vaimentaa muiden aineiden, kuten kannabinoidi agonisti AM2389:n hypotermisia ominaisuuksia rotissa. (Paronis ym., 2012) THC voi myös lisätä AEA:n määrää estäen sen takaisinottoa, koska kilpailee samoista kiinnittymispaikoista AEA:n kanssa. Lisäksi se voi lisätä adenosinin määrää. (Martínez ym., 2020)

On aiheellista tutkia, mikäli varhainen THC:lle altistuminen aiheuttaa nuorilla pysyviä kognitiivisia vaurioita, kuten työmuistin heikkenemistä, koska endokannabinoidijärjestelmä osallistuu keskushermoston kehitykseen esimerkiksi säätelemällä synaptista plastisuutta, joka on oleellinen osa muistin toimintaa.

3 MUISTI

Ihmisaivojen muisti jaetaan lyhytkestoiseen muistiin eli aistimuistiin ja työmuistiin sekä pitkäkestoiseen muistiin eli säilömuistiin. Säilömuisti jaetaan niin ikään deklaratiiiviseen ja proseduraaliseen muistiin.

Lyhytkestoisen muistin avulla voimme pitää lyhyen aikaa muistissa asioita, ja unohtaa ne, kun ne eivät ole enää tarpeellisia. Lyhytkestoisessa muistissa hippokampukseen muodostuu tilapäisiä yhteyksiä, joiden kautta asioita voidaan palauttaa mieleen lyhytkestoisesta muistista. Aistimuistin avulla aivoihin tulee informaatioita kaikkien eri aistien kautta ja se toimii osin tiedostamattamme. Työmuistin avulla muistiin varastoidaan hetkellisesti informaatiota, ja tätä informaatiota prosessoidaan. Säilömuistiin tallentuu asioita pitkäaikaisesti, jopa koko elämän ajaksi. Deklaratiiiviseen muistiin tallentuu elämänaikana kertynyttä tietoa ja koettuja tapahtumia, proseduraaliseen muistiin opittuja fyysisiä taitoja. Säilömuistista voimme palauttaa asioita mieleen, silloin kun niitä tarvitsemme. Tunnetun työmuistimallin laatijan, Nelson Cowanin (Cowan 1999) mukaan työmuisti onkin säilömuistin aktivoitunut osa. Työmuistia tarvitaan asioiden tallentumiseksi säilömuistiin. Hippokampuksen lisäksi isoaiivokuori ja hermosolujen plastisuus ovat olennaisia työmuistin toiminnan kannalta.

Richard Atkinsonin ja Richard Shiffrinin vuonna 1968 laatiman muistin monivarastoteorian (*engl. multi-store model of memory*) mukaan eri aisteilla havaitut ympäristöärsykkeet siirtyvät aistimuistin kautta työmuistiin ja täältä edelleen säilömuistiin. Tässä tarkkaavaisuudella on suuri rooli tietyn havaitun informaation siirtymisessä aistimuistista työmuistiin. Harjoittelulla ja toistolla informaatio voi siirtyä työmuistista edelleen säilömuistiin ja täältä se voidaan palauttaa tarvittaessa työmuistin prosessoitavaksi. Työmuistilla onkin tärkeä rooli jokapäiväisessä elämässämme ja uuden oppimisessa, ja se linkittyy vahvasti myös säilömuistiin.

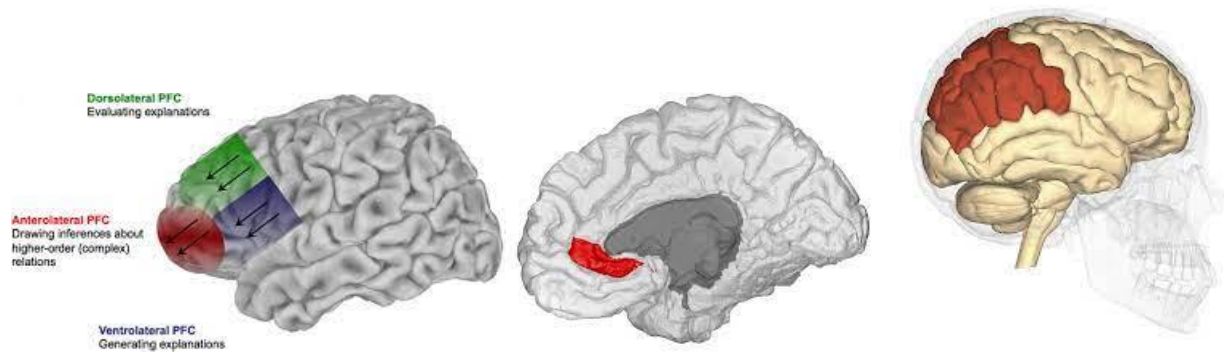
3.1 Työmuisti

Työmuistia tarvitsemme tavoitteellisessa toiminnassa tietyn päämäärän saavuttamiseksi. Sitä tarvitaan päätöksentekoon, ongelmanratkaisuun ja toiminnanohjaukseen. Työmuistia käytämme päivittäin ja sen avulla pidämme asioita mielessä lyhyen aikaa sekä yhdistelemme ja muokkaamme informaatiota, jotta voimme suoriutua erilaisista tehtävistä.

Alan Baddeleyn ja Graham Hitchin mukaan työmuisti on moniosainen systeemi ja he laativat vuonna 1974 modulaarisen työmuistimallin, jossa työmuisti jaetaan toiminnallisesti kolmeen osaan. Verbaalisella (fonologisella) työmuistilla tarkoitetaan kykyä painaa mieleen hetkellisesti erilaista verbaalista informaatiota, kuten kirjaimia, sanoja ja numeroita. Visuospatiaalinen työmuisti kattaa kyvyn tunnistaa ja paikantaa jokin objekti, ja muistaa tämän objektin sijainti ja ulkonäkö lyhyen aikaa. Keskusyksikkö kontrolloi tarkkaavaisuuttamme, ohjaa tiedon käsittelyä ja muokkaamista sekä asioiden mieleen palauttamista. Se myös inhiboi tilanteen kannalta turhaa informaatiota. Myöhemmin lisättiin vielä neljäs komponentti, episodinen taltio, joka toimii tiedon väliaikaisena varastona ja säätelee ja yhdistelee erilaista sensorista informaatiota.

Toinen tunnettu työmuistimalli on jo aikaisemmin mainittu Nelson Cowanin (1999) unitaarinen työmuistimalli, jossa painotetaan tarkkaavaisuuden ja pitkäkestoisen muistin merkitystä työmuistissa. Cowanin mukaan työmuisti on lyhytkestoisen muistin varasto, jonka kapasiteetti riippuu keskittymiskyvyn ja huomion suuntaamisen voimakkuudesta kullakin hetkellä sekä kontrollikeskuksen vuorovaikutuksesta pitkäkestoiseen muistiin tallennetun tiedon kanssa. Cowan mieltää työmuistin pitkäkestoisen muistin aktivoituneena osana.

Työmuistin eri osille on paikannettu fMRI-aivokuvantamismenetelmillä eri aivoalueiden aktivaatiota. Verbaalinen ja akustinen informaatio aktivoi aivoissa Brockan ja Wernicken alueita, kun taas visuospatiaalinen informaatio oikeaa aivopuoliskoa. Monien tutkimusten mukaan työmuistin hermoverkosto koostuu erityisesti frontoparietaalisesta verkosta, eli dorsolateraalista etuotsalohkosta (*engl. dorsolateral prefrontal cortex eli DLPFC*), pihtipoimun etualueesta (*engl. anterior cingulate cortex, eli ACC*) ja pääläenlohkosta (*engl. parietal lobe eli PAR*). DLPFC on erityisen aktiivinen toiminnanohjauksessa vaativissa tehtävissä, joissa päätöksenteko vaatii eri tiedon yhdistämistä, tai kun pitää ylläpitää, käsitellä tai hakea tietoa. ACC kontrolloi tarkkaavaisuutta ja huomiokykyä, sekä mukauttaa tietoa tehtävien vaatimuksiin. PAR prosessoi sensorista ja havainnollista informaatiota. (Chai ym., 2018)



Kuva 3. Monien tutkimusten mukaan työmuistin hermoverkosto koostuu dorsolateraalista etuoslohkosta (vas), pihtipoimun etualueesta ja päälaenlohkosta. (Wikimedia Commons 2011, 2012, 2020)

Myös muilla aivoalueilla on löydetty yhteys työmuistin toimintaan. Tyvitumakkeilla on todettu olevan rooli huomion keskittämässä haluttuun kohteeseen sekä ylimääräisten häiriötekijöiden karsimisessa. Myös pikkuaivoilla on todettu olevan rooli työmuistin toiminnassa. Työmuisti ei siis ole vain rajoittunut isoainvojen kuorikerrokseen, vaan vaatii laajalti aivojen toiminnallista yhteistyötä (Chai ym., 2018), johon avainasemassa ovat hermosoluverkosto ja hermosolujen plastisuus.

3.2 Muistin mekanismit

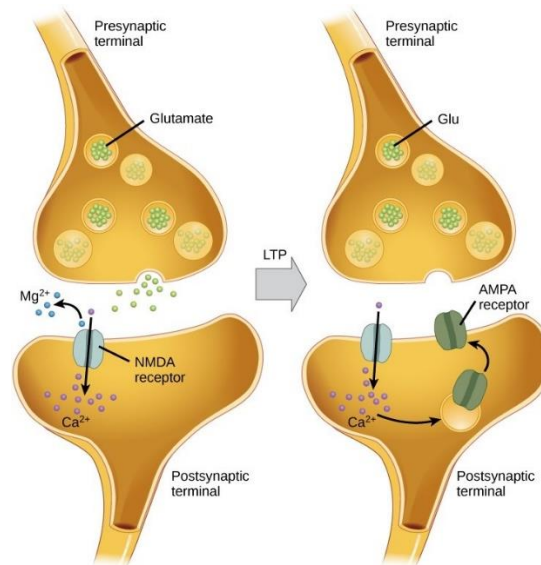
Hermosolujen plastisuus on oleellinen osa muistin toimintaa ja tämän mekanismeja. Hermosolujen plastisuudella tarkoitetaan keskushermoston kykyä muokata hermosoluverkostoa ja hermosolujen välisiä yhteyksiä tässä verkostossa vastauksena kehon sisä- ja ulkopuolelta tulevaan syötteeseen ja muutoksiin.

Hermosolujen väliset yhteydet voivat joko vahvistua tai heikentyä riippuen synapsien aktiivisuudesta. Jos kahden hermosolun välinen synapsi on aktiivinen, yhteys vahvistuu, ja muodostuu ylimääräisiä aksonin hermopäätteitä, eli lisää synapseja, jotka ovat yhteydessä toiseen hermosoluun. Mikäli kahden hermosolun välinen synapsi ei ole aktiivinen, yhteys heikentyy, ja aksonin hermopäätteitä karsiutuu. (Campbell ym. 2015)

3.3 Muistin neurofysiologinen mekanismi

Muistin ja oppimisen neurofysiologisia mekanismeista on selitetty pitkäkestoisella potentiaatiolla (*engl. long-term potentiation eli LTP*), eli synapsivälittisen informaation siirron vahvistumisella. Tämä on neurofysiologinen tausta tiedon tallentamiselle, eli asioiden mieleen painamiselle, mielessä säilyttämiselle ja mielestä palauttamiselle. Jotta LTP voi muodostua, presynaptisen hermosolun aksonia pitkin täytyy saapua ajallisesti tiheään tahtiin aktiopotentiaaleja hermopäätteeseen, eli täytyy

tapahtua ajallinen summaatio. Lisäksi aktiopotentiaaleja tulee kulkeutua useiden presynaptisten hermosolujen aksoneita pitkin näiden hermopäätteisiin samanaikaisesti kohti samaa postsynaptista hermosolua, eli tulee tapahtua spatiaalinen summaatio. Eksitoiva neurovälittäjäaine glutamaatti ja tämän kaksi reseptorityyppiä NMDA ja AMPA ovat olennaisia LTP:n muodostumiselle. Synapsin aktivaatio ja postsynaptisen hermosolun solukalvon depolarisaatio muuttaa kyseisten glutamaattireseptoreiden järjestäytymistä ja esiintymistä solukalvolla, joka johtaa pitkäkestoisen potentiaalin muodostumiseen.



Kuva 2. Pitkäkestoisen potentiaalin muodostuminen. Glutamaatin kiinnittyminen NMDA reseptoriin Mg^{2+} ionin väistyttyä saa aikaan Ca^{2+} ionien sisäänvirtauksen postsynaptiseen soluun ja näin soluun varastoituneiden AMPA reseptorien siirtymisen solukalvolle. (Muokattu Wikimedia Commons 2016)

Glutamaatti kiinnittyy postsynaptisen hermosolun solukalvon NMDA reseptoreihin, joka saa aikaan näiden avautumisen ja Na^+ ja Ca^{2+} ionien virtaamisen postsynaptiseen soluun. Ennen tätä Mg^{2+} ioni estää NMDA kanavan avautumisen, mutta läheisten synapsien aktivaatio saa aikaan postsynaptisen hermosolun depolarisaation, jolloin Mg^{2+} siirtyy pois NMDA kanavasta, jotta glutamaatti voi tähän kiinnittyä. Na^+ ja Ca^{2+} ionien sisäänvirtaus saa aikaan soluun varastoituneiden AMPA reseptoreiden siirtymisen solukalvolle. Glutamaatti kiinnittyy AMPA reseptoreihin, jolloin niin ikään Na^+ ioneja virtaa postsynaptiseen hermosoluun, joka aiheuttaa lisää depolarisaatiota, ja joka saa aikaan Mg^{2+} ionien vapautumisen NMDA reseptoreista. NMDA ja AMPA reseptorien aktivaatiot kasvattavat yhdessä postsynaptisen hermosolun depolarisaatiota niin suureksi, että kynnysarvo ylittyy ja aktiopotentiaali muodostuu ilman muiden synapsien vaikutusta.

Pitkäkestoinen potentiaatio on huomattavaa hippokampuksessa ja lyhytkestoisessa muistissa tänne muodostuu tilapäisiä yhteyksiä. Näin hippokampus toimii ikään kuin tiedon väliaikaisena varastona, josta tietoa voidaan palauttaa takaisin työmuistin prosessoitavaksi ja ennen tiedon siirtymistä säilömuistiin, jolloin yhteyksiä muodostuu isoavokuorelle. Tarvitsemme työmuistia asioiden mieleen painamisessa, mielessä säilyttämiseen ja mieleen palauttamiseen. Näin ongelmat työmuistin toiminnassa vaikeuttavat uuden oppimista ja tiedon prosessointia sekä vaikuttavat myös tiedon siirtymisessä säilömuistiin. Siksi onkin oleellista tutkia millaisia vaikutuksia nuoruuden runsaalla kannabiksen käytöllä on työmuistin toimintaan, koska vaikutukset eivät välttämättä ulotu ainoastaan työmuistiin.

4 TUTKIMUSTULOKSIA

Nuoruuden kannabiksen käytön vaikutuksista työmuistin toimintaan on saatu vaihtelevia tutkimustuloksia. On epäselvää näkyykö nuoruuden krooninen kannabiksen käyttö työmuistin toiminnassa vielä aikuisenakin, eli onko tämä aiheuttanut pysyviä kognitiivisia vaurioita. On hyvin vähän pitkittäistutkimuksia, joissa olisi seurattu samoja säännöllisen kannabiksen käytön nuorena aloittaneita henkilöitä aikuisuuteen, ja tutkittu millaisina mahdollisina muutoksina tämä ilmenee heidän työmuistissaan aikuisena. Myös suorat vertailut nuorten ja aikuisten välillä kannabiksen käytön vaikutuksista työmuistiin pitkälti puuttuvat, joissa selvitettäisiin vaikuttaako pidemmän ajan kannabiksen käyttö eri tavalla työmuistin toimintaan, kun käytön aloitusikä on eri. Joidenkin tutkimusten mukaan kannabiksen käytön negatiiviset vaikutukset työmuistin toimintaan palautuisivat ajan kanssa, mitä pidempi aika on kulunut edellisestä käyttökerrasta. Kun taas toisaalta on näyttöä negatiivisten vaikutusten pysyvyydestä. Tutkimuksia nuorten kannabiksen käytöstä ja tämän vaikutuksista työmuistin toimintaan päivien, viikkojen ja kuukausien päihteettömyyden jälkeen on kuitenkin jo melko paljon, ja näihin keskityn tutkimustuloksia esitellessäni. Ensin käyn läpi muutamia eläinmalleilla toteutettuja tutkimuksia, joissa on tutkittu THC:n vaikutusta työmuistin toimintaan.

4.1 Eläinkokeet

Kannabiksen vaikutusta työmuistiin on tutkittu eläinmalleilla, kuten reesusmakakilla (*Macaca mulatta*). Verrico ym. 2014 vertasivat reesusmakakeilla spatiaalista ja objektiivista työmuistia vaativista tehtävistä suoriutumista, kun reesusmakakeja altistetaan jatkuvasti THC:lle kuuden kuukauden ajan. Tutkittiin heikentääkö THC ajan kanssa suorituskkyä näissä tehtävissä, joiden luulisi paranevan tutkimuksen aikana kertyneen iän ja harjoittelun myötä. Samalla otettiin selvää

tulevatko reesusmakakit ajan kanssa herkemiksi THC:n akuuteille vaikutuksille työmuistiin vai kehittykö heille sietokykyä. THC:ta annettiin viitenä päivänä viikossa kuuden kuukauden ajan 29 kuukauden iästä 35 kuukauden ikään, ja työmuistin suorituskykyä arvioitiin aina 23–72 tunnin jälkeen THC injektiosta. Edellä mainittu reesusmakakien ikä vastaa ihmisillä varhaista teini-ikää. THC:ta saaneiden miespuolisten reesusmakakien täsmällisyys ei parantunut iän ja harjoittelun myötä spatiaalista työmuistia vaativissa tehtävissä, vaan heikentyi aiheuttaen tässä jatkuvia häiriöitä, verrattuna kontroleihin. THC:lla ei ollut vaikutusta täsmällisyyteen objektiivista työmuistia vaativissa tehtävissä. Normaalisti spatiaalinen työmuisti kehittyy iän kanssa, ja riippuu dorsolateraalisen etuotsalohkon kypsyystä. Saattoi olla, että THC häiritsi sen normaalia kehitystä, ja sen myötä suorituskykyä spatiaalisen työmuistin osalta. Objektiivisen työmuistin kehitys ajoittuu aiempaan ajanjaksoon, jonka takia THC:lla ei sen osalta ollut vaikutusta. Tutkijoiden mukaan nuoruuden kannabiksen käyttö voi vaikuttaa negatiivisesti erityisesti spatiaalisen työmuistin kehitykseen ja toimintaan. Kuuden kuukauden aikana THC:ta saaneille reesusmakakeille ei myöskään kehittynyt toleranssia tai erityistä herkkyyttä THC:n akuuteille vaikutuksille työmuistiin. Nuoret saattavat siis säilyä alttiina akuuteille kannabiksen aiheuttamille kognitiivisille vajeille, koska toleranssia ei kehity, ja riippumatta siitä onko aiempaa käyttöä vai ei.

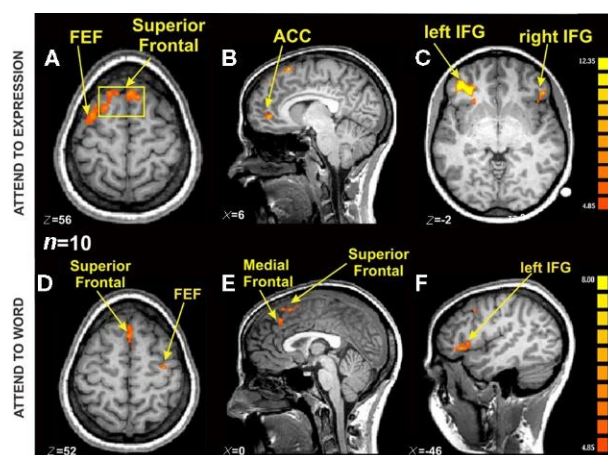
Yleisimmin käytetty eläinmalli kannabiksen vaikutuksia tutkittaessa on kuitenkin rotta. D'souza ym. 2020 rottakokeessa saatiin tuloksia, jossa THC:lla oli negatiivisia vaikutuksia nimenomaan työmuistiin, muttei muihin aikuisiän kognitiivisiin toimintoihin. Nuorille uros – ja naaraspuolisille rotille annettiin injektoituna joko THC:ta tai kontrolliliuosta, jossa oli sama liuotin. Näitä verrattiin vielä ryhmään, joka ei saanut minkäänlaista käsittelyä. Rottien piti muistaa, kumpaan käsivarteen T:n muotoisesta sokkelosta ruokapalkkio oli harjoitteluvaiheessa laitettu ja muistaa tämä eri pituisten viiveiden jälkeen varsinaisessa kokeessa, jolla testattiin työmuistin toimintaa. Lisäksi uuden oppimista testattiin siirtämällä palkkio toiseen käsivarteen. Kontrolliliuosta saaneet rotat ja käsittelemättömät rotat oppivat merkittävästi nopeammin ruokapalkkion sijainnin ja saavuttivat nopeammin suuremman onnistumisprosentin harjoitteluvaiheessa kuin THC:ta saaneet rotat. THC:ta saaneilla rotilla oli kokeessa vaikeuksia muistaa ruokapalkkion sijainti jo lyhyempien viiveiden jälkeen kuin kontrolliliuosta saaneella tai käsittelemättömällä ryhmällä, joiden onnistumisprosentti oli korkea pidemmälläkin viiveillä. THC injektio siis heikensi sekä uros- ja naaraspuolisten rottien työmuistin toimintaa. Tämä tukee tutkijoiden mukaan väitteitä, joiden mukaan THC:lle altistuminen nuorena vaikuttaisi negatiivisesti kehittyviin aivoihin ja erityisesti mediaalisen etuotsalohkon alueeseen ja tämän glutamatergiseen järjestelmään, joka vaikuttaisi työmuistin toimintaan.

Rottakokeilla on saatu myös tuloksia, joiden mukaan kannabikselle altistuminen nuorena ei vaikuttaisi aikuisena negatiivisesti työmuistin toimintaan, vaan päinvastoin, näyttäisi parantavan sitä. Hernandez ym. 2021 altistivat nuoria urosrottia 21 päivän ajan kammioissa kannabiksen savulle tai placebo savulle, ja vertasivat näitä puhtaalle ilmalle altistuviin rottiiin. Tämän jälkeen rotat suorittivat viivästetyn työmuistitehtävän. Rotat, jotka olivat altistuneet kannabikselle, suoriutuivat kyseisestä tehtävästä parhaiten. On epäselvää, miksi synteettiselle kannabiksen savulle altistuneiden rottien työmuistisuoritus parani. Tutkijoiden mukaan saattaisi olla, että tämä vaikuttaa etuotsalohkon neurovälittäjäaineiden, glutamaatin ja GABA:n signalointiin, ja näin ollen esimerkiksi työmuistin inhibitioon.

4.2 Tutkimuksia aivoalueiden toiminnoista

Monissa tutkimuksissa kannabiksen vaikutusta työmuistin toimintaan on tutkittu veren happipitoisuudesta riippuvaa fMRI:tä eli toiminnallista magneettikuvausta käyttäen. fMRI suoritetaan erilaisten aivojen aktivaatiota aikaansaavien tehtävien aikana. fMRI:n toiminta perustuu voimakkaan magneettikentän käyttöön, jonka avulla voidaan havaita eri aivoalueiden aktivaatiota. Hermosolut kuluttavat paljon happea sähköiseen signalointiin ja aktiivisessa aivoalueessa välittyä paljon hermoimpulsseja. Aktivoituneet hermosolut lisäävät veren virtausta ympäröiviin verisuoniin, jotta saisivat enemmän happea, ja näin happipitoisuus kyseisellä aivoalueella kasvaa. Mitä suurempi veren happipitoisuus jollain aivoalueella on, sitä aktiivisemmin tämä alue on toiminnassa. fMRI:n avulla voidaan havaita tällaiset happipitoisuuden muutokset tietyillä aivoalueilla.

Kun on tutkittu kannabiksen vaikutusta työmuistin toimintaan, fMRI on tehty erilaisten työmuistia aktivoivien tehtävien aikana. Näin voidaan tutkia, onko eri aivoalueiden aktivaatioissa eroja kannabista käyttävillä koehenkilöillä verrattaessa kontrolleihin.



Kuva 4. fMRI:n avulla voidaan havaita mitkä aivoalueet ovat aktiivisena erilaisten tehtävien aikana koetilanteissa. (Wikimedia Commons 2010)

Schweinsburg ym. 2010 tutkivat nuoria, 15–18-vuotiaita kannabiksen käyttäjiä, joista toisella ryhmällä oli 2–7 päivän tauko edellisestä käyttökerrasta ja toisella ryhmällä 27–60 päivää. Näitä ryhmiä verrattiin keskenään ja ryhmään, jotka eivät käyttäneet kannabista. He selvittivät fMRI aivokuvantamismenetelmää käyttäen, onko ryhmillä eroja eri aivoalueiden aktivaatiossa spatiaalista työmuistia aktivoivan tehtävän aikana. Lisäksi työmuistia arvioitiin neuropsykologisilla testeillä. Nuorilla, joilla oli edellisestä kannabiksen käyttökerrasta 2–7 päivää, oli suurempi reaktio työmuistia mittaavassa tehtävässä etuoslohkon keskiosassa ja ylävasemmalla (*engl. medial/superior prefrontal cortex*) sekä aivosaareskeksen etuosassa bilateraalisesti (*engl. bilateral anterior insula*) verrattaessa ryhmään, joka oli ollut käyttämättä kannabista 27–60 päivää. Kannabista käyttämättömällä ryhmällä ei ollut näillä alueilla merkittäviä reaktioita, mikä voi olla osoitus siitä, etteivät nämä alueet ole normaalisti käytössä spatiaalista työmuistia aktivoivissa tehtävissä. Tutkijoiden mukaan edellä mainitut aivoalueet voisivat toimia apualueina, joita kannabiksen käyttöryhmiin kuuluvat nuoret joutuvat käyttämään ylläpitääkseen suoritustasoa kyseisessä tehtävässä tai suoriutuakseen toiminnanohjauksellisesti haastavista tai vaativammista työmuistia kuormittavista tehtävistä. Kaikki ryhmät suoriutuivat kuitenkin yhtä hyvin neuropsykologisista testeistä, joilla mitattiin myös työmuistin toimintaa.

Yhdessä pitkittäistutkimuksessa on koitettu selvittää, onko nuoruuden kannabiksen käytöllä vaikutusta aikuisiän työmuistin prosesseihin. Kannabiksen käytöstä on pidetty kirjaa, jotta voitiin tutkia kannabiksen aloitusiän ja totaalisen elämänaikaisen kannabiksen käytön yhteyksiä työmuistin toimintaan. Tervo-Clemmens ym. 2018 eriyttivät tutkimuksessaan työmuistin eri vaiheet; muistiin tallentaminen (*engl. encoding*), jossa koehenkilöille näytettiin muistettavaa informaatiota, mielessä säilyttäminen (*engl. maintenance*) ja mielestä palauttaminen (*engl. retrieval*). He tutkivat miten kannabiksen aloitusikä ja elämänaikainen totaalinen kannabiksen käyttö ovat yhteydessä eri aivokuoren alueisiin työmuistin eri vaiheiden aikana. Spatiaalista työmuistia mittaavan tehtävän aikana suoritettiin fMRI ajot. Tutkimuksessa eriytettiin kannabiksen kokeilijat, mutta joilla ei ollut sen jatkokäyttöä, sekä säännölliset käyttäjät. Näitä verrattiin henkilöihin, jotka eivät käyttäneet kannabista, ja jotka eivät myöskään koskaan olleet käyttäneet tätä koko elämänsä aikana. Kannabiksen käyttöä arvioitiin 14, 16, 22 ja 28 – vuotiaina, ja 28 vuoden iässä suoritettiin fMRI-kuvantaminen ja spatiaalista työmuistia mittaava testi. Kannabiksen käytön varhainen aloitusikä on tutkimustulosten mukaan yhteydessä hitaampaan työmuistin reaktioaikaan. Varhainen aloitusikä on

johtanut vähentyneeseen aivojen aktivaatioon oikeanpuoleisella taimmaisella päälaenlohkolla (*engl. right posterior parietal cortex*) muistiin tallentamisen aikana. Elämänaikainen totaalinen kannabiksen käyttömäärä on itsenäisesti yhteydessä suurempaan muistiin tallentamisvaiheen aktivaatioon dorsolateraalissa etuotsalohkossa (*engl. dorsolateral prefrontal cortex*) ja yleisesti heikompaan työmuistin täsmällisyyteen. Dorsolateraalisen etuotsalohkon suurempi aktivaatio kannabiksen käyttäjillä voi tutkijoiden mukaan kompensoida koko elämänaikaisen kannabiksen käytön mahdollisesti aikaansaamaa huonontunutta toiminnanohjausta. Tämä voi edustaa pidemmän ajan kuluessa muodostuneita muutoksia aivoissa, sillä dorsolateraalinen etuotsalohko kehittyy nuorena ja siellä on CB₁ reseptoreita. Molemmat kannabiksen käyttäjä ryhmät suoriutuivat kuitenkin kannabista käyttämätöntä ryhmää paremmin spatiaalista työmuistia mittaavista tehtävistä. Tämä toimii todisteena nuoruuden kannabiksen käytön aiheuttamia kognitiivisia vajeita, kuten työmuistin heikkenemistä, vastaan. Kannabiksen aloitusiän ja koko elämänaikaisen kannabiksen käytön vaikutukset näyttäisivätkin olevan melko erinäisiä.

Varhaisen kannabiksen käytön aloitusiän yhteyttä aivojen aktivaatioon työmuistia mittaavassa tehtävässä ovat myös tutkineet Becker ym. 2010. Ennen 16 vuoden ikää kannabiksen käytön aloittaneita verrattiin 16-vuotiaina tai sitä myöhemmin aloittaneisiin. Kannabiksen käytön aikaisemmin aloittaneet erosivat eri aivoalueiden aktivaatiossa myöhemmin aloittaneista, työmuistin aktivaatiota aikaansaavan tehtävän aikana, jossa muistikuorma kasvoi vähitellen. Kannabiksen käytön aloittaminen ennen 16 vuoden ikää assosioitui suurempaan aivokuoren aktivaatioon oikeassa alemmassa sekä ylemmässä aivopuimussa bilateraalisesti (*engl. right inferior and bilateral superior frontal gyrus*), vasemmassa ylemmässä ohimopuimussa (*engl. left superior temporal gyrus*) sekä aivosarekkeessa muistikuorman vielä ollessa vähäinen. Muistikuorman ollessa keskivaiheessa tehtävän aikana, kannabiksen käytön aikaisempi aloitus oli yhteydessä kasvaneeseen aktivaatioon vasemmassa päälaenlohkossa, keskimmaisessä ja alimmaisessa vasemmassa aivopuimussa sekä oikeassa parasentraalisessa lohkossa. Aikaisemmin kannabiksen käytön aloittaneilla todettiin myös hyperaktiivisuutta vasemmassa päälaenlohkossa, joka voi assosioitua kannabiksen käytön varhaisen aloittamisen aikaansaamiin muutoksiin aivoissa. Päälaenlohkoon suurempi aktiivisuus voi olla merkki erilaisesta kognitiivisesta strategiasta, jota ennen 16 vuoden ikää aloittaneet hyödyntävät suoriutuakseen työmuistia vaativista tehtävistä, koska kannabiksen käytön aikainen aloittaminen on voinut häiritä aivojen normaalia kehitystä.

On myös tutkittu kohtuullisen kannabiksen käytön vaikutuksia työmuistiin nuorilla aikuisilla, noin 22 – vuotiailla, yhden viikon käyttökätkön jälkeen. Eri aivoalueiden aktivaatiota tutkittiin fMRI:llä työmuistia ja selektiivistä tarkkaavaisuutta mittaavan tehtävän aikana. Tutkimuksessa ei löydetty

eroja kannabiksen käyttäjien ja kannabista käyttämättömien välillä tehtävien tuloksissa, eli ryhmien suorituskyvyssä. fMRI:llä ei löydetty merkittäviä eroja niiden aivoalueiden aktiivisuudessa, joita tarvitaan kyseisissä kognitiivisissa toiminnoissa. Tehtävän aikana aktivoituneita aivoalueita, pihtipoinun etualuetta ja dorsolateraalista etuotsalohkoa, tarvitaan työmuistissa ja selektiivisessä tarkkaavaisuudessa. Kannabiksen käyttäjillä oli kuitenkin enemmän aktivaatiota vasemmassa päälaenlohkossa (*engl. superior parietal cortex*) verrattuna kannabista käyttämättömiin. Voi olla, että kannabiksen käyttäjiltä vie enemmän vaivaa suoriutua työmuistia kuormittavista tehtävistä, joka näkyy suurempana aktivaationa kyseisellä aivoalueella tehtävän aikana. Aivojen normaali toiminta saavutetaan suuremmalla neurofysiologisella kustannuksella, tiettyjen aivoalueiden hyperaktivaatiolla. (Jager ym., 2006).

Seuraavat tutkimukset ovat toteutettu neuropsykologisia testejä ja kyselyitä hyödyntäen.

Wallace ym. 2020 ovat verranneet vaikuttaako kahden viikon tauko kannabiksen käytöstä kognitioon, kuten tarkkaavaisuuteen ja verbaaliseen työmuistiin, eri tavalla 16–26-vuotiailla nuorilla ja nuorilla aikuisilla, verrattaessa kannabista käyttämättömiin henkilöihin. Päihteettömyyden vaikutuksia kognitioon seurattiin kahden viikon ajan, joista kerran molempina viikkona suoritettiin neuropsykologisia testejä ja kyselyitä. Kannabiksen käyttöryhmiin kuuluvien henkilöiden suoriutuminen parani valikoivaa ja jatkuvaa tarkkaavaisuutta mittaavassa testissä joka viikko alkutilanteesta, eli ajalla ja päihteettömyydellä oli tässä merkittävä interaktio. Tutkijoiden mukaan tarkkaavaisuus voi parantua mitä pidempään on käyttämättä kannabista. Verbaalinen työmuisti ei parantunut kahden viikon aikana, mutta kannabiksen käyttöryhmään kuuluvien lähtötaso ei myöskään eronnut merkittävästi kannabista käyttämättömästä ryhmästä verbaalisen työmuistin toiminnan kannalta. Tämä saattoi tutkijoiden mukaan johtua siitä, että kannabiksen käyttäjät olivat jo omien sanojensa mukaan olleet käyttämättä kannabista kuusi päivää ennen ensimmäistä testausta, ja verbaalisen työmuistin heikentyminen olisikin jo voinut tässä ajassa palautua.

Yhdessä tutkimuksessa on saatu pientä vertailua akuutilla kannabiksen käytöllä nuorten ja aikuisten välillä. Lawn ym. 2022 tutkivat miten krooninen kannabiksen käyttö vaikuttaa työmuistiin 16–17 -vuotiailla nuorilla ja 26–29 -vuotiailla aikuisilla ja verrattaessa samanikäisiin kannabista käyttämättömiin ryhmiin. Tutkimuksessa ei kuitenkaan löydetty merkittäviä yhteyksiä iän ja käyttöryhmän välillä spatiaalista työmuistia mittaavassa tehtävässä, ja tehtävästä suoriutuminen oli samantasoisista kuin ryhmillä, jotka eivät käyttäneet kannabista. 16–17-vuotiaat nuoret eivät myöskään olleet herkempiä spatiaalisen työmuistin heikentymiselle kannabiksen käytön seurauksena verrattaessa aikuisiin tai että kannabiksen käytön aloitusikä liittyisi heikentyneisiin kognitiivisiin toimintoihin.

Kannabiksen kokonaismääräisen käyttöajan lisäksi erilaisilla viikoittaisilla kannabiksen käyttötiheyksillä näyttäisi olevan joidenkin tutkimusten mukaan väliä työmuistin toimivuuden kannalta. Frolli ym. 2021 tutkimuksen mukaan 15–16-vuotiaat kroonisesti kannabista käyttävät nuoret saivat huonommat tulokset neuropsykologisista testeistä, joilla testattiin muun muassa työmuistia ja prosessointinopeutta. Tutkimuksessa vertailtiin kannabiksen kroonista käyttöä, noin neljä krt/vko ja ajoittaista käyttöä, noin kerran kahdessa viikossa, kannabista käyttämättömään ryhmään. Kroonisen käyttöryhmän tulokset erosivat merkittävästi ryhmästä, jotka eivät kannabista käyttäneet. Jo kannabiksen ajoittaisella käytöllä näyttäisi olevan vaikutusta työmuistin toimintaan ja prosessointinopeuteen, sillä tämän ryhmän tulokset olivat myös kannabista käyttämättömää ryhmää huonommat. Koska tutkimuksessa löydettiin merkittävä yhteys kroonisen kannabiksen käytön ja heikentyneen työmuistin ja prosessointinopeuden välille, kroonisen käytön aloittaminen nuorena saattaa tutkijoiden mukaan altistaa erilaisille kognitiivisille vajeille.

Hippokampus on muistin ja oppimisen kannalta tärkeä aivorakenne, jossa sijaitsee myös paljon kannabinoidireseptoreita. Ashtari ym. 2011 ovat verranneet 18–20-vuotiaiden runsaasti kannabista käyttävien nuorten, joilla on ollut noin 7 kuukauden käyttökato, hippokampuksen morfologiaa samanikäisiin nuoriin, jotka eivät käyttäneet kannabista. Lisäksi koehenkilöt suorittivat erilaisia neurokognitiivisia testejä, ja tutkittiin, onko testituloksilla yhteyttä hippokampuksen morfologiaan. Sanallista muistia mittaavasta testistä suoriutumisen ja vasemman ja oikean hippokampuksen tilavuuden välillä oli merkittävä positiivinen korrelaatio kannabista käyttämättömässä ryhmässä. Heidän ja kannabiksen käyttöryhmän välillä ei kuitenkaan ollut eroa testituloksissa eli kannabiksen käyttö ei vaikuttanut testistä suoriutumiseen. Kannabiksen käyttäjät saattavatkin hyödyntää joitain muita aivoalueita suoriutuakseen tehtävästä kannabista käyttämättömien tasoisesti. Kannabiksen käyttö korreloi negatiivisesti hippokampuksen tilavuuden kanssa, eli mitä enemmän oli polttanut kannabissavukkeita elämänsä aikana, sitä pienempi oli oikeanpuoleisen hippokampuksen tilavuus. Kokonaisuudessaan runsaasti kannabista käyttäneillä nuorilla oli merkittävästi pienempi vasemman ja oikeanpuoleisen hippokampuksen tilavuus verrattaessa nuoriin, jotka eivät kannabista käyttäneet. Pidempiaikainen kannabiksen käyttö on siis voinut aiheuttaa aivojen rakenteellisia ja toiminnallisia vaurioita, jotka näkyvät esimerkiksi hippokampuksen tilavuudessa. Tutkijoiden mukaan runsas kannabiksen käyttö nuorena voi olla riski aivojen normaalille kehitykselle erityisesti hippokampuksen alueella, ja häiritä tämän normaalia toimintaa. Tutkimustuloksiin ovat kuitenkin saattaneet vaikuttaa myös koehenkilöiden alkoholin tai nikotiinin käyttö, joita ei kontrolloitu tutkimuksessa ollenkaan. Myös aivojen mahdollisilla yksilöllisillä poikkeavuuksilla jo ennen kannabiksen käytön aloittamista on voinut olla vaikutusta.

5 POHDINTA

Kannabiksen käyttö on nuorten keskuudessa edelleen suosittua ja kyse onkin erittäin laajasta käyttöryhmästä maailmanlaajuisesti. Siksi on tärkeää selvittää millaisia vaikutuksia kannabiksen pidempiaikainen käyttö aiheuttaa kehittyvissä aivoissa, ja ovatko nämä vaikutukset pysyviä. Tutkimustulokset antavat näyttöä kannabiksen negatiivisista vaikutuksista nuorten työmuistin toimintaan, mutta vaikutukset eivät ole välttämättä pysyviä, vaan saattavat palautua mitä pidempään on päihteettömänä.

Nuoruuden runsaan kannabiksen käytön vaikutuksia aikuisiän työmuistin toimintaan ei ole tutkittu tarpeeksi, ja pitkittäistutkimukset pitkälti puuttuvat. Kannabiksen käytön mahdolliset pysyvät ja aikuisiälläkin havaittavat vaikutukset työmuistiin ovatkin edellisessä luvussa esittelemieni tutkimusten pohjalta pääteltyjä ja hyvin spekulatiivisia. On hyvin vaikea saada samat henkilöt pysymään tutkimuksessa koko pitkittäistutkimuksen ajan, ja sulkea pois muiden päihteiden ja esimerkiksi sairauksien, kuten mielenterveysongelmien vaikutukset tutkimustuloksiin. Onkin vaikea todentaa, mikä on ainoastaan kannabiksen käytön aikaansaamaa.

Tutkimustulosten perusteella näyttäisi siltä, että kannabiksen käyttäjät saattavat käyttää erilaisia aivojen apualueita, silloin kun työmuistia kuormitetaan. Näin kannabiksen käyttäjille työmuistia kuormittavasta tehtävästä suoriutuminen saattaisi vaatia suurempaa aivojen aktivaatioalaa, eikä aivojen aktivaatio olisi niin täsmennyttä vain tietyille aivoalueille. Näin kannabiksen käyttäjien aivotoiminta muistuttaisi enemmän nuorten kehitysvaiheessa olevien aivojen toimintaa, jolloin aivojen aktivaatio ei ole yhtä kohdennettua.

Voisiko siis olla, että nuorena aloitettu ja pidempiaikainen kannabiksen krooninen käyttö aiheuttaisi aivojen kehityksen ikään kuin jämähtäneen kehitysvaiheessa olevan nuoren aivotoimintaa vastaavaksi. Aivojen toiminta ei koskaan kehittyisi aikuisen tasolle, jolloin aivojen aktivaatio on keskittyneempää tietyille alueille riippuen stimulaatiosta.

Tutkimusten mukaan näyttäisi myös siltä, että kannabiksen käyttäjien aivot joutuvat käyttämään huomattavasti enemmän resursseja työmuistia kuormittavien tehtävien aikana saavuttaakseen saman lopputuloksen kuin kannabista käyttämättömät ryhmät. Erityisesti vasemmassa päälaenlohkossa havaittiin useampaan otteeseen hyperaktivaatiota. Se onko tällaisesta aivoalueiden suuremmasta aktivaatiosta haittaa pidemmän päälle olisi mielenkiintoista selvittää, vai onko tällä väliä, jos kuitenkin päästään samaan lopputulokseen.

Voi myös olla, että tutkimusten tulokset heijastelevat jo olemassa olevia eroja yksilöiden välillä esimerkiksi tiedon prosessoinnissa ja tarkkaavaisuudessa. Nuoruuden kannabiksen käyttö saattaa myös tuoda esiin yksilöillä jo olemassa olevia kognitiivisia vajeita, jotka mahdollisesti ennustavat kognition kehitystä iän myötä ja ylipäänsä henkilön päihteiden käytön aloittamisen todennäköisyyttä. (Tervo-Clemmens ym., 2018)

Kuten Becker ym. 2010 tutkimuksessa, voi olla, että työmuistin heikkeneminen kannabiksen käyttäjillä tulee esille vasta tilanteissa, joissa työmuisti on hyvin voimakkaasti kuormittuneena. Tämä voisi osaltaan selittää tutkimustuloksia, joissa kannabiksen käyttöryhmät ja kontrolliryhmät suoriutuivat yhtä hyvin työmuistia mittaavista tehtävistä, kuten Schweinsburg ym. 2010 tutkimuksessa. Tietyt työmuistin osa-alueet saattavat palautua jo yllättävän nopeasti edellisestä käyttökerrasta, kuten mahdollisesti verbaalinen työmuisti Wallace ym. 2020 tutkimuksessa. Kannabiksen käyttö saattaisi myös vaikuttaa vain tiettyihin työmuistin osa-alueisiin, jotka ovat nuorena vielä kehitysvaiheessa, kuten reesusmakakien ja spatiaalisen työmuistin kohdalla osoitettiin.

Tutkimusten perusteella kannabiksen käytön aloitusikä ja koko elämänaikaisen kannabiksen käytön pituudella näyttäisi olevan itsenäiset vaikutukset työmuistin toimintaan, tai ainakin erillinen yhteys eri aivoalueiden aktivaatiotasoihin. Varhainen aloitusikä näyttäisi olevan yhteydessä hitaampaan työmuistin reaktioaikaan, kun taas koko elämänaikainen kannabiksen käyttö heikompaan työmuistin täsmällisyyteen. Myös erilaisilla viikoittaisilla kannabiksen käyttötiheyksillä näyttäisi olevan merkitystä työmuistin prosessointinopeuden kannalta. Nämä kaikki vaikuttaisivat yksilöllisesti siihen, kuinka nopeasti ja kokonaisvaltaisesti työmuistin toiminnassa tarvittavat aivoalueet palautuvat tai eivät palaudu kannabiksen käytön lopettamisen jälkeen.

Vaikka kannabiksen käytön aloitusikä ei näyttäisi liittyvän heikentyneisiin kognitiivisiin toimintoihin verrattaessa nuoria ja aikuisia akuutteja kannabiksen käyttäjiä, tämä ei tarkoita, etteikö kognition kuten työmuistin heikkeneminen, tulisi esiin näillä nuorilla hieman vanhempana. Becker ym. 2010 mukaan kannabiksen käytön varhainen aloittaminen voi aiheuttaa pitkäaikaisia tai pysyviä häiriöitä erityisesti tarkkaavaisuudessa ja työmuistissa, joista voi olla haittaa neuropsykologisesti myöhemmällä iällä.

Kannabiksen käytöllä näyttäisi olevan yhteys myös hippokampuksen tilavuuteen, sillä kannabiksen käyttö korreloi nuorilla negatiivisesti hippokampuksen tilavuuteen. Voisiko pienempi tilavuus vaikuttaa negatiivisesti työmuistiin, oppimiseen ja muistiin ylipäänsä, sillä hippokampuksessa pitkäkestoinen potentiaatio on huomattavaa ja hippokampus toimii tiedon väliaikaisena varastona lyhytkestoisissa muistissa. Voisiko olla, että THC vaikutti myös D'souza ym. 2020 tutkimuksessa

siihen, että rottien hippokampukseen ei muodostunut normaaliin tapaan tilapäisiä yhteyksiä, koska THC:ta saaneet rotat eivät oppineet yhtä tehokkaasti ruokapalkkioiden uutta sijaintia verrattaessa kontrolleihin.

Vaikka nuoruuden kannabiksen käytön negatiivisista vaikutuksista työmuistin toimintaan on paljon näyttöä, täytyy vastakkaiset tulokset pystyä selittämään jollain. Voisiko myös olla, että joissain tapauksissa kannabiksen käyttö voisi parantaa työmuistin suorituskykyä, kuten Hernandez ym. 2021 rottakokeessa ja Tervo-Clemmens ym. 2018 pitkäaikaistutkimuksessa, mikäli THC voi toimia sekä CB₁ reseptorien agonistina, että antagonistina. Aihetta tarvitsee tulevaisuudessa tutkia lisää, jotta mahdolliset nuoruuden kannabiksen käytöstä aiheutuvat pidempiaikaiset vaikutukset ja vastakkaiset tutkimustulokset työmuistin toimintaan voidaan selittää tarkemmin ja laaja-alaisemmin.

Lähteet

- Ashtari, M., Avants, B., Cyckowski, L., Cervellione, K. L., Roofeh, D., Cook, P., Gee, J., Sevy, S., & Kumra, S. (ei pvm.). *Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.01.004>
- Ashtari, M., Avants, B., Cyckowski, L., Cervellione, K. L., Roofeh, D., Cook, P., Gee, J., Sevy, S., & Kumra, S. (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research*, 45(8), 1055–1066. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.01.004>
- Becker, B., Wagner, D., Gouzoulis-Mayfrank, E., Spuentrup, E., & Daumann, J. (2010). The impact of early-onset cannabis use on functional brain correlates of working memory. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(6), 837–845. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.03.032>
- Chai, W. J., Abd Hamid, A. I., & Abdullah, J. M. (2018). Working memory from the psychological and neurosciences perspectives: A review. Teoksessa *Frontiers in Psychology* (Vsk. 9, Numero MAR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00401>
- D'souza, D. C., Bachtell, R. K., Diaz, M. R., Mackie, K., & Chen, H.-T. (2020). Adolescent 9-Tetrahydrocannabinol Exposure Selectively Impairs Working Memory but Not Several Other mPFC-Mediated Behaviors. *Frontiers in Psychiatry | www.frontiersin.org*, 11, 576214. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.576214>
- Dutta, S., Selvam, B., Das, A., & Shukla, D. (2022). Mechanistic origin of partial agonism of tetrahydrocannabinol for cannabinoid receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 298(4). <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101764>
- Frolli, A., Ricci, M. C., Cavallaro, A., Lombardi, A., Bosco, A., di Carmine, F., Operto, F. F., Franzese, L., Ciorciari, J., & Puglisi-Allegra, S. (2021). *Cognitive Development and Cannabis Use in Adolescents*. <https://doi.org/10.3390/bs11030037>
- Hermanson, E., & Sajaniemi, N. (2018). NUORISOLÄÄKETIEDE KATSAUS TEEMA Nuoruuden kehitys-mitä tapahtuu pinnan alla? *Duodecim*, 134, 843–852.
- Hernandez, C. M., Orsini, C. A., Blaes, S. L., Bizon, J. L., Febo, M., Bruijnzeel, A. W., & Setlow, B. (2021). Effects of repeated adolescent exposure to cannabis smoke on cognitive outcomes in adulthood. *Journal of Psychopharmacology*, 35(7), 848–863. <https://doi.org/10.1177/0269881120965931/FORMAT/EPUB>
- Jager, G., Kahn, R. S., van den Brink, W., van Ree, J. M., & Ramsey, N. F. (2006). Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: An fMRI study. *Psychopharmacology*, 185(3), 358–368. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0298-7>
- Kannabiksen käyttö Suomessa - THL*. (ei pvm.). Noudettu 6. helmikuuta 2023, osoitteesta <https://thl.fi/fi/web/alkoholi-tupakka-ja-riippuvuudet/huumeet/kannabis/kannabiksen-kaytto-suomessa>

- Lawn, W., Fernandez-Vinson, N., Mokrysz, C., Hogg, G., Lees, R., Trinci, K., Petrilli, K., Borissova, A., Ofori, S., Waters, S., Michór, P., Wall, M. B., Freeman, T. P., & Curran, H. v. (2022). The CannTeen study: verbal episodic memory, spatial working memory, and response inhibition in adolescent and adult cannabis users and age-matched controls. *Psychopharmacology*, 239(5), 1629–1641. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06143-3>
- Lu, H. C., & MacKie, K. (2016). An introduction to the endogenous cannabinoid system. Teoksessa *Biological Psychiatry* (Vsk. 79, Numero 7, ss. 516–525). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
- Lu, H. C., & Mackie, K. (2021). Review of the Endocannabinoid System. Teoksessa *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* (Vsk. 6, Numero 6, ss. 607–615). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Maresz, K., Carrier, E. J., Ponomarev, E. D., Hillard, C. J., & Dittel, B. N. (2005). Modulation of the cannabinoid CB2 receptor in microglial cells in response to inflammatory stimuli. *Journal of Neurochemistry*, 95(2), 437–445. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03380.x>
- Martínez, V., Iriondo De-Hond, A., Borrelli, F., Capasso, R., Del Castillo, M. D., & Abalo, R. (2020). Cannabidiol and other non-psychoactive cannabinoids for prevention and treatment of gastrointestinal disorders: Useful nutraceuticals? Teoksessa *International Journal of Molecular Sciences* (Vsk. 21, Numero 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21093067>
- Most reported substance use among adolescents held steady in 2022 | National Institute on Drug Abuse (NIDA)*. (ei pvm.). Noudettu 6. helmikuuta 2023, osoitteesta <https://nida.nih.gov/news-events/news-releases/2022/12/most-reported-substance-use-among-adolescents-held-steady-in-2022>
- Paronis, C. A., Nikas, S. P., Shukla, V. G., & Makriyannis, A. (2012). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol acts as a partial agonist/antagonist in mice. *Behavioural Pharmacology*, 23(8), 802–805. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32835a7c4d>
- Savolainen, M. J., Huusko, T., Keränen, A.-M., Lindeman, S., Reponen, A., & Koponen, H. (2004). Endokannabinoidit-monivaikutteinen välittäjäainejärjestelmä mielihyvän ja syömiskäyttäytymisen säätelyssä. Teoksessa *Duodecim* (Vsk. 120).
- Schweinsburg, A. D., Schweinsburg, B. C., Medina, K. L., McQueeny, T., Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2010). The influence of recency of use on fMRI response during spatial working memory in adolescent marijuana Users. *Journal of Psychoactive Drugs*, 42(3), 401–412. <https://doi.org/10.1080/02791072.2010.10400703>
- Tervo-Clemmens, B., Simmonds, D., Calabro, F. J., Day, N. L., Richardson, G. A., & Luna, B. (2018). Adolescent cannabis use and brain systems supporting adult working memory encoding, maintenance, and retrieval. *NeuroImage*, 169, 496–509. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.041>
- VanDolah, H. J., Bauer, B. A., & Mauck, K. F. (2019). Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. Teoksessa *Mayo Clinic Proceedings* (Vsk. 94, Numero 9, ss. 1840–1851). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.003>
- Verrico, C. D., Gu, H., Peterson, M. L., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2014). Repeated δ^9 -tetrahydrocannabinol exposure in adolescent monkeys: Persistent effects selective for spatial

working memory. *American Journal of Psychiatry*, 171(4), 416–425.
<https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2013.13030335/ASSET/IMAGES/LARGE/416F5.JPEG>

Vickery, A. W., & Finch, P. M. (2020). Cannabis: are there any benefits? *Internal Medicine Journal*, 50(11), 1326–1332. <https://doi.org/10.1111/imj.15052>

Wallace, A. L., Wade, N. E., & Lisdahl, K. M. (2020). Impact of 2 Weeks of Monitored Abstinence on Cognition in Adolescent and Young Adult Cannabis Users. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 26(8), 776–784. <https://doi.org/10.1017/S1355617720000260>

Campbell, N. A., Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., Jackson, R. B. (2015). *Biology: A Global Approach* (10th ed.) Pearson Education.

Cowan, N. (1999). An Embedded-Processes Model of working memory. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (pp. 62–101). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139174909.006>

Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working Memory. *Psychology of Learning and Motivation*, 8, 47–89.

Wikimedia Commons 2011.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neural_architecture_of_explanatory_inference_-_cropped.png

Wikimedia Commons 2012.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Parietal_lobe_-_lateral_view.png

Wikimedia Commons 2020.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rostral_Anterior_Cingulate_-_DK_ATLAS.png

Wikimedia Commons 2016.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Figure_35_02_10.jpg

Wikimedia Commons 2010.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:FMRI_BOLD_activation_in_an_emotional_Stroop_task.jpg