

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

VPLIV KANABINOIDOV NA VEDENJE,
PROBLEMATIKA UPORABE V NAJSTNIŠKIH LETIH
TER PRIMERJAVA UČINKOV KONOPLJE Z
ALKOHOLOM

NASTJA UGRIN

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Vpliv kanabinoidov na vedenje, problematika uporabe v najstniških letih
ter primerjava učinkov konoplje z alkoholom**

(The cannabinoids' effects on behaviour, consequences of their abuse in adolescence, and
comparison between cannabis and alcohol impacts)

Ime in priimek: Nastja Ugrin
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: doc. dr. Simona Kralj Fišer
Somentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, januar 2017

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Nastja UGRIN

Naslov zaključne naloge: Vpliv kanabinoidov na vedenje, problematika uporabe v najstniških letih ter primerjava učinkov konoplje z alkoholom

Kraj: Koper

Leto: 2017

Število listov: 50 Število slik: 4

Število referenc: 66

Mentor: doc. dr. Simona Kralj Fišer

Somentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: marihuana, kanabinoidi, Δ^9 -tetrahidrokanabinol, alkohol, učinki, posledice, primerjava

Izvleček:

Razlogi, ki človeka pripeljejo do uporabe drog so zelo različni. Že v preteklosti so se ljudje zatekali k omamnim učinkom alkohola, marihuane in ostalih drog, v današnjem času pa je dostopnost le-teh narastla in je predvsem med mladimi zelo razširjena. Na trgu se nenehno pojavlja vse večje število psihoaktivnih substanc, njihova uporaba pa je odvisna od posameznikovih osebnostnih lastnosti, dedne genetske nagnjenosti, raznih duševnih bolezni, dostopnosti določene droge in splošne informiranosti o njenih učinkih. V Sloveniji sta alkohol in marihuana eni izmed najbolj pogosto uporabljenih drog, njuna redna uporaba pa ima predvsem na najstniške možgane uničujoče posledice za njihov razvoj. Ravno zaradi tega je pomembno, da so najstniki seznanjeni z njunimi vplivi na razvoj možganov ter s posledicami, ki jih prinaša njuna uporaba v adolescenci. Zaključna naloga obravnava tematiko o posledicah marihuane in alkohola na različne aspekte človeškega zdravja in njunega vpliva na vedenje. Poudarek je tudi na raziskovanju medicinskega potenciala marihuane, ki se je v zadnjih letih močno povečalo. Uporaba marihuane za medicinske namene je usmerjena za različne vrste bolezni in rezultati raziskav na lajšanje simptomatike so zelo obetavni.

Key words documentation

Name and SURNAME: Nastja UGRIN

Title of the final project paper: The cannabinoids' effects on behaviour, consequences of their abuse in adolescence, and comparison between cannabis and alcohol impacts

Place: Koper

Year: 2017

Number of pages: 50 Number of figures: 4

Number of references: 66

Mentor: Assist. Prof. Simona Kralj Fišer, PhD

Co-Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: marijuana, cannabinoids, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, alcohol, effects, consequences, comparison

Abstract:

The reasons leading to drug abuse are diverse. People have resorted to intoxicating effects of alcohol, marijuana and other drugs in the past, but nowadays their availability has significantly increased and their use is widespread especially among young people. The number of new psychoactive substances is constantly growing and their use depends on individual personality traits, genetic predispositions, various mental disorders, their availability and awareness of their harmful effects. In Slovenia, marijuana and alcohol are one of the most commonly used drugs and their use during adolescence has devastating consequences on brain development. That is why it is important, that teenagers are acquainted with their harmful effects on brain development. The final paper analyses the effects of marijuana and alcohol use on various aspects of human health and their impact on behaviour. The emphasis is also placed on exploring the therapeutic potential of medical marijuana, which has increased significantly in recent years. Marijuana use for medical purposes is focused to various types of diseases and research results in symptomatic treatment are very promising.

ZAHVALA

*Zahvala gre vsem, ki ste pripomogli pri pisanju moje zaključne naloge;
Staršem, ki ste mi omogočili študij in zaupali v moje odločitve,
Urošu, za podporo, potrpežljivost, poslušanje in inovativne ideje,
ter mentorici Simoni Kralj Fišer in somentorju Gorazdu Drevenšku za
vodenje in vse nasvete ob pisanju.*

KAZALO VSEBINE

1	UVOD	1
2	KONOPLJA	4
3	FARMAKOLOGIJA KONOPLJE.....	5
3.1	Endokanabinoidi.....	5
3.1.1	Kanabinoidni receptorji tipa CB ₁	6
3.1.2	Kanabinoidni receptorji tipa CB ₂	7
3.1.3	Drugi kanabinoidni receptorji	7
3.2	Fitokanabinoidi	7
3.2.1	Δ^9 -tetrahidrokanabinol	8
3.2.2	Kanabidiol	8
3.3	Sintetski kanabinoidi	9
4	MARIHUANA IN MOŽGANSKI NAGRAJEVALNI SISTEM	11
4.1	Možganski nagrajevalni sistem	11
4.2	Vpliv konoplje na možganski nagrajevalni sistem.....	12
5	UČINKI MARIHUANE	14
5.1	Absorpcija, metabolizem in eliminacija marihuane	14
5.2	Akutni učinki marihuane.....	14
5.2.1	Vožnja pod vplivom marihuane	15
5.3	Kronični učinki marihuane.....	15
5.3.1	Amotivacijski sindrom	16
5.3.2	Vpliv konoplje na prenatalni in postnatalni razvoj otroka	17
6	ODVISNOST OD MARIHUANE	18
6.1	Epigenetika in odvisnost	18
6.2	Vpliv genetike na razvoj odvisnosti od marihuane	20
7	PRIMERJAVA UČINKOV ALKOHOLA Z UČINKI MARIHUANE	22
7.1	Akutni učinki alkohola	22
7.1.1	Zastrupitev z alkoholom ali »maček«	23
7.2	Kronični učinki alkohola.....	23
7.2.1	Fetalni alkoholni sindrom.....	24
7.3	Odvisnost od alkohola in vloga genetike	24
7.4	Kakšne so razlike med uživanjem alkohola in marihuane	26
8	UPORABA MARIHUANE V ADOLESCENCI.....	27
9	UPORABA MARIHUANE V MEDICINI	30
9.1	Epilepsija.....	30
9.2	Rak	31

9.3	Multipla skleroza.....	32
10	ZAKLJUČEK.....	34
11	LITERATURA IN VIRI	36

KAZALO SLIK

Slika 3.01: Anandamid, 2-arahidonilglicerol in THC	6
Slika 4.01: Prikaz možganskega nagrajevalnega sistema	12
Slika 4.02: Prikaz delovanja THC-ja, ki inhibira GABAnergične nevrone	13
Slika 6.01: Prikaz tveganja razvoja psihotičnih motenj na podlagi COMT gena	21

1 UVOD

V današnji družbi postajajo različne vrste psihoaktivnih substanc vse lažje dostopne ter vse več najstnikov in tudi odraslih ljudi posega po njih bodisi zaradi radovednosti, podrejanja družbi ali samo zaradi eksperimentiranja. Uživanje alkohola, marihuane ter ostalih substanc postaja vse večji zdravstveni in družbeni problem. Zaskrbljujoča je tudi njihova uporaba med najstniki, saj zaradi neinformiranosti o njihovih učinkih in posledicah velikokrat pripelje do nezaželenih zapletov. Na uporabo drog med najstniki vpliva veliko dejavnikov, vključno s tem, koliko je določena psihoaktivna snov lahko dostopna (Zalta, Kralj, Zurec, Lenarčič, Medarič in Simčič, 2008). Pomembno je tudi okolje, v katerem otrok odrasča, saj prisotnost čustvenega/fizičnega nasilja, duševnih bolezni in uporabe drog v družini še povečuje verjetnost uporabe le-teh v najstniških letih. Poleg tega na zgodnjo uporabo psihoaktivnih substanc vplivajo še osebnostne lastnosti, dedna genetska nagnjenost, duševne bolezni in napačno prepričanje o »neškodljivosti« drog (Burell idr., 2014).

Vse bolj se pojavljajo tudi primerjave, katere psihoaktivne snovi so za človeški organizem bolj škodljive, še posebej je veliko govora o alkoholu in kanabisu oziroma t.i. marihuani. Leta 2010 je britanska revija Lancet objavila analizo dvajsetih najbolj škodljivih drog, kjer se je izkazalo, da so alkohol, heroin in »crack« kokain na prvih treh mestih, sledijo jim metamfetamin, kokain in tobak. Marihuana je na omenjeni lestvici na osmem mestu (Nutt, King in Philips, 2010).

V Sloveniji je uporaba alkohola, tobaka in drugih prepovedanih psihoaktivnih substanc močno razširjena. Alkohol je najpogosteje zlorabljen legalna droga, sledijo ji tobačni izdelki. Zaradi zlorabe alkohola se v slovenskih bolnišnicah letno znajde okrog 4000 ljudi, umre pa jih med 300 in 400. Če upoštevamo še dejstvo, da je na slovenskih cestah vsaka tretja žrtev prometne nesreče posledica zlorabe alkohola ter k temu prištejemo še število samomorov zaradi alkoholizma, se ta številka drastično poveča (Zalta idr., 2008). Na drugi strani pa ni moč najti zapisov o evidentirani smrti zaradi prevelikega odmerka marihuane, ima pa tudi uporaba le-te določene posledice za človeško telo (Gable, 2006). Statistika kaže, da je marihuana v Sloveniji najpogosteje uporabljena ilegalna droga. Vsaj enkrat v življenju jo je uporabilo 37,6 % petnajst- in šestnajstletnikov, več kot 40-krat pa jo je uporabilo 9,7 % oseb, mlajših od 18 let. Podatki kažejo, da se delež dijakov, ki uživajo marihuano, v primerjavi z raziskavo iz leta 1999 močno povečuje.

Ali je ta situacija problematična, še vedno ne vemo, saj naj bi imela tudi mnoge pozitivne učinke, zato naj bi se marihuana uporabljala v zdravljenju določenih bolezni. Zaenkrat pa še ne vemo zagotovo, kakšne so negativne (kratkoročne in dolgoročne) posledice uživanja marihuane (Ministrstvo za zdravje, 2005).

Vedno več znanstvenih dokazov priča o pozitivnih učinkih marihuane, vendar je razprava o takšni tematiki otežena zaradi različnih predsodkov in moralnih razhajanj, saj na eni strani

veljajo prepričanja o marihuani kot o nevarni in škodljivi drogi, na drugi pa obstajajo zagovorniki, ki konoplji pripisujejo čudežne učinke (Červek, 2015).

Po negativni plati obstajajo študije, ki kažejo na škodljive posledice uživanja marihuane v obdobju pred »končnim« razvojem možganov. Zloraba psihoaktivnih substanc v najstniških letih lahko ogroža kognitivni razvoj najstnika in lahko vpliva na ključne socialne in razvojne dejavnike, saj se v tem obdobju možgani še vedno razvijajo. V otroštvu se najprej razvije del možganov, ki procesira čustva nagrajevanja in bolečine, prefrontalni korteks in njegove povezave, ostale regije v možganih pa se formirajo tudi do 25. leta (Crews, He in Hodge, 2007). Le-ta je odgovoren za odločanje, ocenjevanje situacij ter kontroliranje naših čustev in impulzov.

Droge na možgane vplivajo tako, da posegajo v njihov komunikacijski sistem ter s tem vplivajo na procesiranje informacij. Marihuana na možgane deluje tako, da s svojo kemijsko strukturo oponaša naravni neurotransmitter anandamid in se veže na kanabinoidne receptorje v možganih. Ta proces aktivira dopaminergične nevrone, kar povzroči povišano sproščanje dopamina v različne regije možganov. Ravno zaradi takšnega poseganja v možgane lahko pogosta zloraba drog vodi do kratkoročnih in dolgoročnih sprememb v možganih.

Uporaba marihuane v mladostniških letih lahko pripelje do zmanjšane debeline v možganski skorji ter slabšo mielinizacijo nevronov v prefrontalnem korteksu, kar vpliva na reševanje problemov, odločanje, čustveno regulacijo in načrtovanje (George in Vaccarino, 2015).

Prav tako kot marihuana tudi alkohol pomembno vpliva na delovanje možganov, čeprav se mehanizma delovanja razlikujeta. Študije so pokazale, da že manjša količina zaužitega alkohola spremeni delovanje glutamata, tj. najpomembnejši ekscitatorni prenašalec v možganih. Kronična uporaba alkohola vpliva na povečanje števila receptorjev glutamata v hipokampusu; območje, ki je ključnega pomena za spomin. Poleg tega se pri kroničnem uživanju alkohola lahko pojavi pomanjkanje tiamina, imenovanega tudi vitamin B₁, ki ima pomembno vlogo pri delovanju živčevja, natančneje pri prevajanju živčnih signalov med celicami živčevja. Pomanjkanje le-tega privede do hujših zapletov, kot so amnezija, apatija in dezorientacija (Berman in Marinkovic, 2003). Ker se med puberteto možgani hitro razvijajo in spreminjajo, je uporaba drog v tem času zelo škodljiva in ima lahko hude posledice za duševno zdravje ter kognitivni in fizični razvoj (Copeland, Rooke in Swift, 2013). Kljub temu, da mnoge študije opozarjajo na škodljive posledice zlorabe tako ilegalnih kot legalnih psihoaktivnih substanc, problematika ostaja, morda predvsem zaradi premajhne informiranosti mladih o škodljivem vplivu le-teh na kakovost življenja v odraslosti (Jacobus in Tapert, 2013).

V diplomski nalogi bom sprva opisala učinke, ki jih imata marihuana in alkohol na možgane in telo. Kljub temu, da v širši družbi velja prepričanje o "splošni neškodljivosti" marihuane, želim z navajanjem dejstev in rezultati raziskav doseči to, da si lahko vsak bralec na podlagi navedenega (pre)oblikuje mnenje o izbrani problematiki ter hkrati bolj podrobno spozna farmakologijo slavne konoplje. Poleg tega želim "opozoriti" tudi na uporabo marihuane v najstniških letih; problem, ki je čedalje bolj prisoten in hkrati škodljiv za najstniške možgane. Nenazadnje želim opisati tudi raziskave, ki pričajo o pozitivnih učinkih marihuane, saj menim, da je ta tema vse bolj aktualna in se na spletu vse več pojavljajo tovrstni prispevki. Moj namen je torej objektivno predstaviti omenjeno tematiko in spodbuditi kritično mišljenje bralcev, saj menim, da je objektivizem pri takšni tematiki težko dosegljiv in si vsak posameznik na podlagi svojih interpretacij, čustev in izkušenj oblikuje svoje mnenje.

Zato začenjam s citatom, ki ga je napisala študentska organizacija Univerze v Ljubljani (2014, str. 6):

"Ali poznate razliko med pijanim voznikom in zadetim voznikom?"

"Pijan voznik prevozi rdečo, medtem ko zadet voznik stoji pri zeleni."

2 KONOPLJA

Glede na botanično klasifikacijo konopljo uvrščamo v družino konopljevok (Cannabaceae). Znanih je več delitev in razprav koliko vrst se dejansko uvršča v rod *Cannabis*. Zaradi križanja med vrstami so po najnovejši klasifikaciji združene v eno vrsto, katera se deli na podvrste (ssp.) in sorte (var.) (Ačko, 1995, po Malek, 2010):

- navadna konoplja (*Cannabis sativa* ssp. *sativa* var. *sativa*);
- samorasla navadna konoplja (*Cannabis sativa* ssp. *sativa* var. *spontanea*);
- indijska konoplja ali kanabis (*Cannabis sativa* ssp. *indica* var. *indica*);
- konoplja avtohtona v Afganistanu (*Cannabis sativa* ssp. *indica* var. *kafiristanica*);
- konoplja avtohtona v Rusiji (*Cannabis sativa* ssp. *ruderalis*).

Konoplja se zaradi svojih različnih učinkovin uporablja že vrsto stoletij, poznamo pa jo pod različnimi imeni: kanabis, marihuana, gandža, konoplja, kar priča o njeni prisotnosti skozi različne kulture. Uporaba rastline je zelo raznolika; v Aziji ter na Kitajskem so jo za pridelavo vlaken, predvsem za vrvi, tkanine, kasneje tudi za pridelavo papirja, gojili že 4000 let pred našim štetjem (Zuardi, 2005). Uporabljali so jo v prehrani in medicini, priljubljena je bila tudi zaradi svojih narkotičnih in halucinogenih učinkov. V Evropi se je pridelava konoplje povečala šele v 15. in 16. stoletju, kar je bilo predvsem povezano z osvajanjem novih ozemelj in posledično povečanja potreb po pridelavi vlaken za izdelavo vrvi in jader za pomorstvo. V 20. stoletju so pridelavo konoplje v gospodarstvu izpodrinile cenejše tropske rastline (bombaž, manila, sisala), kasneje pa pridelava umetnih vlaken. Z izumom industrijskega predilnega stroja za predelovanje bombaža je proizvodnja bombažnih tkanin postala cenejša in tako izpodrinila proizvodnjo konopljinih vlaken. Ob koncu 20. stoletja pa se je zanimanje zanjo ponovno povečalo, predvsem zaradi zanimanja v njene medicinske, prehranske in kozmetične namene (Malek, 2010).

Zaradi škodljivosti konoplje kot psihoaktivne substance so leta 1938 v ZDA prepovedali pridelavo vseh vrst te rastline, kasneje se je temu zakonu pridružila večina zahodnoevropskih držav. Danes je pridelovanje konoplje v EU dovoljeno le, če gojena sorta v zgornji tretjini rastline ne vsebuje več kot 0,2 % Δ^9 -THC (Ačko, 1999, po Malek, 2010).

3 FARMAKOLOGIJA KONOPLJE

Prelomnica pri proučevanju kanabinoidov je bilo leto 1964, ko so znanstveniki prišli do ugotovitve, da je THC (Δ^9 -tetrahidrokanabinol) glavna psihoaktivna sestavina, ki povzroča opojni učinek. Temu odkritju je sledilo še odkritje receptorjev za omenjeno snov, kasneje pa še odkritje endogenih substanc za te receptorje, ki se imenujejo endokanabinoidi. Sama rastlina vsebuje 421 kemičnih spojin, vključno z 61 spojinami, ki so kemično povezane s THC-jem – imenujejo se kanabinoidi. Kanabinoidi so snovi, ki se v telesu vežejo na kanabinoidne receptorje, kar posledično (ob aktivaciji ustreznih nevronov) povzroča psihoaktivne učinke.

Glede na njihov izvor ločimo tri vrste kanabinoidov (Ferjan, Kržan, Štangelj, Žiberna, Stanovnik in Černe, 2015):

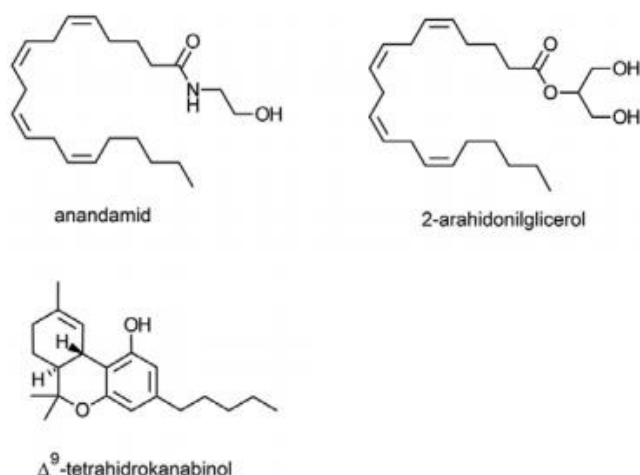
- *endokanabinoidi*, ki se tvorijo v človeškem telesu in povzročijo aktivacijo kanabinoidnih receptorjev;
- *fitokanabinoidi*, ki so skupina terpenofenolnih spojin, ki so jih osamili iz konoplje;
- *sintetski kanabinoidi*, ki so pridobljeni s sintezo.

Ostali kanabinoidi vsebujejo kanabinol, ki ima v primerjavi s THC približno 10% psihoaktiven učinek, ter kanabidiol, ki ni psihoaktiven.

3.1 Endokanabinoidi

Endokanabinoidi so derivati arahidonske kisline s polinenasičenimi maščobnimi kislinami. Med endokanabinoidi so do sedaj najbolj preučeni anandamid (N-arahidoniletanolamid, AEA) in 2-arahidonilglicerol (2-AG), mednje spadajo tudi 2-arahidonilgliceril eter (noladin), O-arahidoniletanolamin (virodhamin), in N-arahidonildopamin (NADA). Anandamid in NADA se ne vežeta samo na kanabinoidne receptorje, temveč stimulirata tudi vaniloidne receptorje, imenovane tudi TRPV₁. Ti receptorji se aktivirajo tudi ob naravno prisotnih vaniloidih, kapsaicinu in resiniferatoksinu (ang.: resiniferatoxin). Aktivacija omenjenih receptorjev z anandamidom kaže obetavne rezultate pri zdravljenju vnetij, boleznih dihal ter pri kardiovaskularnih boleznih (Grotenhermen, 2006).

Anandamid in 2-arahidonilglicerol nista shranjena v celicah kot ostali kemijski signali, ampak nastajata v telesu po potrebi (Grotenhermen, 2006). Anandamid, Δ^9 -tetrahidrokanabinol in 2-arahidonilglicerol so prikazani na sliki 3.01 (Ferjan idr., 2015).



Slika 3.01: Anandamid, 2-arahidonilglicerol in THC (Ferjan idr., 2015).

Sinteza endokanabinoidov poteka po več vzporednih poteh, pri katerih je vključenih več različnih encimov, izhodna snov pa je N-arahidonilfosfatidil etanolamin, ki je membranski fosfolipid (Ferjan idr., 2015). Ko so sintetizirani, se vežejo na bližnje kanabinoidne receptorje, kjer jih kasneje različni encimi (FAAH, MGL in ABHD6) razgradijo, zato da prekinejo njihov signal (Chadwick, Miller in Hurd, 2013).

Endokanabinoidi delujejo kot nevromodulatorji in imunomodulatorji, vključeni so tudi v določene fiziološke procese v telesu, kot so: motorična aktivnost, kognitivni procesi (nevroplastičnost¹ in tvorjenje spomina), nastajanje bolečine, endokrine funkcije – uravnavanje apetita, nadzor temperature in srčnega utripa, vnetja, imunski sistem (prepoznavanje antigenov), očesni tlak, slabost in bruhanje (Ferjan idr., 2015).

Endokanabinoidi delujejo tako, da se vežejo na podtipa kanabinoidnih receptorjev, CB₁ in CB₂ receptorja (Grotenhermen, 2006). Receptorja CB₁ in CB₂ imata le 44 % identičnosti zaporedja aminokislin, vendar imata kar 68 % identičnost zaporedij na nivoju njihovih vezalnih domen, kar pojasni to, da nekateri ligandi ne razlikujejo med vezavama na receptor CB₁ in receptor CB₂ (Ferjan idr., 2015). Razlikujeta se ne le v zaporedju aminokislin, temveč tudi v njihovih signalnih mehanizmih, razporeditvi v tkivih ter v občutljivosti za vezavo agonistov² in antagonistov³ (Howlett, 2002, po Grotenhermen, 2004).

3.1.1 Kanabinoidni receptorji tipa CB₁

CB₁ receptorje večinoma najdemo na površini celic v možganih, v hrbtenjači ter v perifernemu živčnemu sistemu; prisotni so pa še v določenih perifernih celicah, tkivih in organih, kot so levkociti, vranica, endokrine žleze, v srcu ter v prebavnem traktu, sečilih in

¹ Nevroplastičnost označuje trajno spremembo v možganih, ki poteka skozi celotno življenje posameznika.

² Agonist je kemična spojina, katera preko vezave na določen receptor v možganih sproži biološki doze.

³ Antagonist je snov, katera preko vezave na določen receptor v možganih zavira oziroma prepreči delovanje endogeno prisotne snovi.

reproduktivnih predelih (Grotenhermen, 2004). CB₁ receptorji, sklopljeni z G-proteinom, so v možganih izraženi predvsem v bazalnih ganglijah, hipokampusu, malih možganih ter v kortikalnih področjih velikih možganov, kar odraža pomen kanabinoidnega sistema za spomin, občutek bolečine, kognitivni sistem ter gibanje (Grotenhermen, 2004). Še posebej visoka gostota receptorjev je v regijah možganov, ki so vpletene v nagrajevanje, odvisnost in kognitivne funkcije (Parsons in Hurd, 2015). Gostota CB₁ receptorjev v možganskem deblu, podaljšani hrbtenjači in talamusu je nižja, kar tudi razloži, zakaj kanabinoidi ne povzročajo škodljivih (smrtno nevarnih) učinkov na vitalne fiziološke funkcije v primeru prevelikih odmerkov, kot jih npr. heroin (Ferjan idr., 2015). CB₁ najdemo tudi zunaj osrednjega živčevja, in sicer v jetrih, črevesju, pljučih, prostati, modih, kostnem mozgu, vranici, nadledvični žlezi, presinaptično na simpatičnih živčnih končičih, priželjcu in tonzilah (Ferjan idr., 2015).

3.1.2 Kanabinoidni receptorji tipa CB₂

CB₂ receptorji so izraženi predvsem na imunskih celicah, čeprav nedavni podatki kažejo, da se ti receptorji izražajo tudi na nevronih v možganih, natančneje v endotelialnih⁴ in glia⁵ celicah (Parsons in Hurd, 2015). Veliko jih je izraženih tudi na limfocitih B in na celicah naravnih ubijalk (NK celice). Ti receptorji igrajo zelo pomembno vlogo pri odzivu imunskega sistema, moduliranju nevropatske bolečine ter pri vnetnih procesih v telesu (Ferjan idr., 2015). Ena izmed funkcij CB₂ receptorjev v imunskem sistemu je modulacija sproščanja citokinov, ki delujejo kot posredniki med dejavniki imunskega sistema (Grotenhermen, 2004).

Aktivacija receptorjev CB₁ ima psihoaktivne učinke, ki so podobni učinkom marihuane, medtem ko jih aktivacija receptorjev CB₂ ne povzroča. Zato se je zanimanje za CB₂ receptorje zadnja leta povečalo, še posebej za terapevtsko uporabo kanabinoidov zaradi protivnetnih in antineoplastičnih lastnosti (Grotenhermen, 2004; Recht, 2001; Sanchez, 2001).

3.1.3 Drugi kanabinoidni receptorji

Vse več je dokazov o obstoju dodatnih vrst kanabinoidnih receptorjev v možganih, na katere se vežejo endokanabinoidi. To sta receptorja TRPV₁ in GPR55. Prvi je vpleten v prenos bolečinskih signalov in v uravnavanje telesne temperature. Receptor GPR55 se nahaja v možganih, jetrih, vranici, žilnem sistemu, črevesju, tkivih ploda in posteljici, povezujejo ga tudi z zdravljenjem vnetij in bolečine, tako kot ostale kanabinoidne receptorje (Ferjan idr., 2015).

⁴ Endotelialne celice se nahajajo v notranji površini krvnih in limfnih žil ter tvorijo vmesnik med krvjo in krvno žilo.

⁵ Glia celice vzdržujejo homeostazo, tvorijo mielin in zagotavljajo zaščito nevronov v centralnem in perifernem živčnem sistemu.

3.2 Fitokanabinoidi

3.2.1 Δ^9 -tetrahidrokanabinol

Glavna psihoaktivna sestavina konoplje je Δ^9 -tetrahidrokanabinol, znan kot THC. THC je farmakološko in toksikološko najbolj raziskana sestavina v konoplji, ki je tudi odgovorna za večino psihotropnih učinkov (ElSohly, 2007). Poleg tega rastlina vsebuje številne druge sestavine, med njimi je tudi Δ^8 -tetrahidrokanabinol (8THC), kanabinol (CBN), kanabidiol (CBD), kanabiciklol (CBL), kanabikromen (CBC) in kanabigerol (CBG), vendar imajo te snovi v primerjavi s THC-jem zelo nizke psihotropne učinke (Amar, 2006; McKim, 2000; Smith, 1998). THC učinkuje na kanabinoidne receptorje (CB_1 in CB_2) kot delni agonist (Ferjan idr., 2015). Oba kanabinoidna receptorja sta sklopljena z G-proteinom ter njuna aktivacija sproži inhibicijo adenilat ciklaze (Amar, 2006), s čimer zavira prevedbo ATP do cikličnega AMP (cAMP). Znanstveniki so opazili tudi, da njuna vezava povzroči interakcijo nekaterih ionskih kanalov (Grotenhermen, 2004a).

3.2.2 Kanabidiol

Kanabidiol je nepsihoaktivna sestavina rastline *Cannabis sativa* in njegova vsebnost v rastlini variira predvsem zaradi pogojev pridelave in fenotipa rastline, v povprečju pa znaša okrog 40 % (Bergamaschi, Queiroz, Crippa in Zuardi, 2011).

CBD oziroma kanabidiol deluje na receptor CB_1 kot antagonist, saj zavira učinke THC-ja na tem receptorju, tako da občutno zmanjša njegovo aktivacijo (Grotenhermen, 2004a). To pomeni, da ob uživanju konoplje CBD deluje kot antagonist THC-ja, saj uravnava njegove neprijetne učinke.

Kanabidiol aktivira tudi vaniloidni receptor ($TRPV_1$), celo s podobno učinkovitostjo kot kapsaicin, snov, ki je odgovorna za pekoči občutek pri zaužitju čilijev. Poleg tega CBD zavira privzem in hidrolizo endokanabinoida anandamida, kar povzroči, da se količina le-tega poveča (Grotenhermen, 2004a).

Terapevtski potencial kanabidiola se še vedno raziskuje, do sedaj se pa preizkuša kot antipsihotično zdravilo pri shizofreniji, multipli sklerozi, epilepsiji ter drugih duševnih boleznih; deluje pa tudi protivnetno kot anksiolitik⁶, antiemetik⁷ in analgetik⁸ (Bergamaschi idr., 2011). Dalje, glede na novejša raziskave, terapevtske učinke kanabidiola preizkušajo za različne motnje, vključno z demenco, s cerebralno ishemijo, z diabetesom, vnetnimi boleznimi ter s slabostjo (Bergamaschi idr., 2011).

⁶ Anksiolitik je zdravilo, ki se uporablja pri zaviranju anksioznosti.

⁷ Antiemetik je zdravilo, ki se uporablja pri zdravljenju slabosti in bruhanja.

⁸ Analgetike se uporablja za doseganje analgezije oziroma zdravljenje bolečin.

3.3 Sintetski kanabinoidi

Sintetski kanabinoidi so heterogena skupina spojin, ki so jih znanstveniki razvili z namenom preučevanja endokanabinoidnega sistema ter kot potencialna zdravila (Ferjan idr., 2015). To so snovi, ki se lahko zaradi svojih strukturnih značilnosti vežejo na enega izmed kanabinoidnih receptorjev CB₁ ali CB₂ ter na ta način izzovejo učinke, podobne učinkom marihuane. Glede na njihovo kemijsko strukturo so sintetski kanabinoidi razdeljeni v 6 skupin (United Nations Office on Drugs and Crime, 2011):

- *klasični kanabinoidi* (THC ter ostale sestavine v konoplji, njihovi strukturno sorodni sintetični analogi, HU-210, AM-906, AM-411, O-1184);
- *neklasični kanabinoidi* (cikloheksilfenoli, in 3-arilcikloheksanoli CP-47,497-C8, CP- 55,940 in CP-55,244);
- *hibridni kanabinoidi* (kombinacija strukturnih značilnosti klasičnih in neklasičnih kanabinoidov - AM-4030);
- *aminoalkilindoli* (dalje razdeljeni na naftoilindol, naftilmetilindol in benzoindol ter feniacetilindol);
- *eikozanoidi* (endokanabinoidi kot je anandamid ter njihovi sintetični analogi - metanandamid);
- *ostali* (diarilpirazoloni (selektivni CB₁ antagonisti - rimonabant), naftilpiroli in derivati naftoilnaftalena).

Nekateri izmed sintetičnih kanabinoidov so bili uporabljeni za medicinske namene, in sicer (United Nations Office on Drugs and Crime, 2011):

- rimonabant (Acomplia®): to je selektivni antagonist CB₁ receptorja, s pomočjo katerega so zdravili debelost, vendar so ga zaradi hudih stranskih učinkov umaknili s trga;
- nabilon (Cesamet®): sintetični kanabinoid, ki se uporablja za zdravljenje anoreksije, zaradi njegovih antiemetičnih učinkov ga uporabljajo tudi pri pacientih, ki se zdravijo s kemoterapijo (po strukturi je zelo podoben THC-ju);
- dronabinol (Marinol®): sintetično proizvedeni THC, ki ga uporabljajo pri pacientih z multiplo sklerozo in bolečinah.

Nekatera zdravila vsebujejo tudi naravne kanabinoide, kot so (United Nations Office on Drugs and Crime, 2011):

- THC in kanabidiol (Sativex®): Oralni sprej za paciente z multiplo sklerozo in za zdravljenje bolečin
- konopljni cvetovi (Bediol®, Bedrobinol®, Bedrocan®).

Prve generacije sintetskih kanabinoidov so se imenovale »Spice« in so bile v obliki kadil oziroma zeliščnih mešanic. Znane so bile tudi pod imeni »Spice Silver«, »Spice Gold«, »Spice Diamond«, »Yucatan Fire« in »Smoke«.

Administracija sintetičnih kanabinoidov navadno poteka preko kajenja, ki je zaradi razmeroma hitrih pojavov farmakoloških učinkov bolj priljubljeno. Učinki uporabe sintetičnih kanabinoidov so načeloma podobni učinkom marihuane, kar pa je odvisno od tega, kateri produkt se uporablja. Pri t. i. »Spice« produktu so pogosto zabeležili kardiovaskularne težave in psihične motnje, kot so napadi panike, kar se lahko zgodi tudi pri relativno visokih dozah naravne konoplje. Pri proizvodu »Lava Red« so zabeležili večje število hospitaliziranih uporabnikov zaradi hudih zastrupitev. Problem pri tovrstnih proizvodih se pojavlja zaradi še neznanih kumulativnih toksičnih učinkov, ki jih te sestavine imajo (United Nations Office on Drugs and Crime, 2011).

4 MARIHUANA IN MOŽGANSKI NAGRAJEVALNI SISTEM

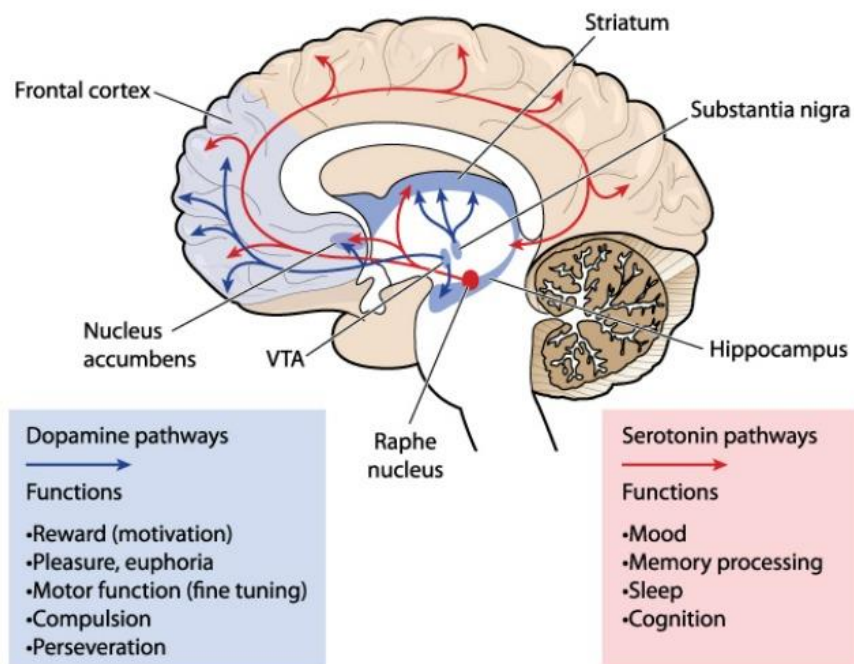
Uporaba konoplje kompleksno vpliva na številne fiziološke sisteme. K uporabi marihuane naj bi prispevali njeni prijetni subjektivni občutki, zaradi katerih so znanstveniki začeli raziskovati podobnost marihuane z drugimi pogosto zlorabljenimi drogami. Zanima jih predvsem, kakšno vlogo v tem procesu igra možganski nagrajevalni sistem (Esch in Stefano, 2004).

4.1 Možganski nagrajevalni sistem

Možganski nagrajevalni sistem je biološki mehanizem, ki se je razvil skozi evolucijo in je odgovoren za to, da lahko pri določenem vsakdanjem vedenju doživljamo ugodje. Nagrajevalni sistem služi selekcioniranju ter vzdrževanju vedenjskih vzorcev, povezanih z ohranjanjem določene vrste, kar pomeni, da nagrajuje vedenja, ki zadovoljijo naše osnovne telesne potrebe (hranjenje, vzdrževanje telesne temperature) za preživetje, ter vedenja, ki zagotavljajo obstoj vrste (spolnost, materinsko vedenje). Ob zadovoljitvi omenjenih potreb posameznik občuti ugodje, ki ga motivira k ponovitvi določenega vedenja, ki je privedlo do tega ugodja. V tem primeru je ugodje pozitiven modulator za ponavljanje ustreznega vedenja (Esch in Stefano, 2004).

Glavne možganske strukture, ki so vključene v nagrajevalni sistem, so ventralno tegmentalno področje (VTA), nucleus accumbens (NAcc) in prefrontalni korteks.

Središče sistema za nagrajevanje je mezolimbicni dopaminski sistem, ki je sklop nevronov z jedri v VTA, ki projicira aksone v NAcc. Posledica te aktivacije je sproščanje dopamina v NAcc, kar izzove občutek ugodja in ojača vedenje, ki pripelje do zadovoljitve posameznikove potrebe (Esch in Stefano, 2004). Pri tem sodeluje v možganih več področij, ki uravnavajo procese motivacije (orbitofrontalni korteks), spomina (hipokampus), čustvovanja (amigdala), mišljenja (prefrontalni korteks) in občutkov ugodja (NAcc, ventral pallidum) na podlagi sproščanja oziroma zaviranja raznih nevrottransmitterjev, kot so dopamin, GABA, glutamat in serotonin (Volkow, Fowler, Wang, Swanson in Telang, 2007).



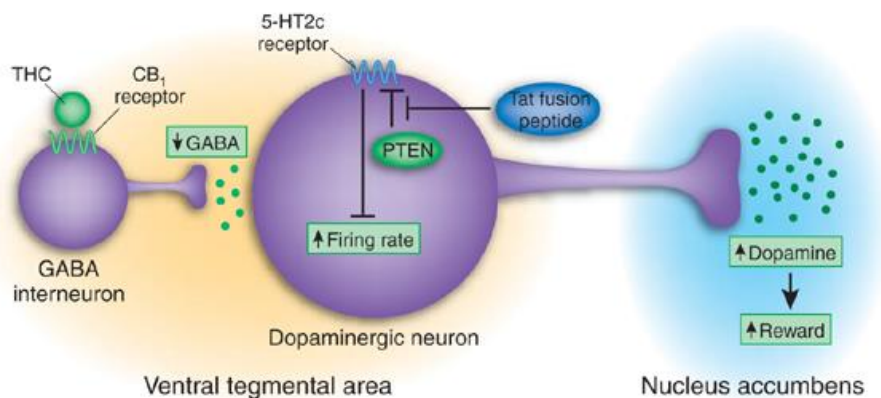
Slika 4.01: Prikaz možganskega nagrajevalnega sistema (Pridobljeno 7.11.2016 iz: <http://www.sovhealth.com/addiction/brain-awareness-week-addiction-brains-reward-system/>)

Možgani torej razpolagajo s kompleksom specifičnih sistemov, ki uravnavajo užitek, motivacijo in nagrajevanje. Razni psihomotorični stimulansi in opiatii aktivirajo ta nagrajevalni sistem in preko svojih farmakoloških lastnosti vplivajo na VTA, nucleus accumbens in ostale regije v možganih (Esch in Stefano, 2004).

4.2 Vpliv konoplje na možganski nagrajevalni sistem

Kot že omenjeno, je za psihoaktivne učinke marihuane odgovorna aktivna snov Δ^9 -tetrahidrokanabinol, oziroma THC, ki se primarno veže na CB_1 receptorje v možganih. Najbolj pomembni pa so CB_1 receptorji, ki se nahajajo na področju možganskega nagrajevalnega sistema, saj so le-ti odgovorni za »prijetne« psihoaktivne učinke marihuane ter tudi za to, da posameznik znova poseže po njej (Lupica, Riegel in Hoffman, 2004).

Nagrajevalni sistem v možganih predstavljajo predvsem nevroni v jedrih NAcc in VTA ter njihove poti. Nagrajevalni učinki (kot posledica uporabe drog) v možganih nastopijo zaradi povečane aktivnosti dopaminergičnih nevronov v jedru VTA. Ti nevroni povzročijo sproščanje dopamina v različne regije možganov, primarno pa v jedro NAcc. THC ta proces v možganih sproži tako, da se veže na kanabinoidne CB_1 receptorje na GABAergičnih nevronih, kar posledično zniža sproščanje nevrottransmitterja GABA. Na ta način THC poveča dopaminergično nevrnsko aktivnost v jedru NAcc, ki jo v normalnem stanju inhibirajo GABA nevroni (Thomas, 2006).



Slika 4.02: Prikaz delovanja THC-ja, ki inhibira GABAergične nevrone, kar vodi v povišano aktivnost dopaminergičnih nevronov in občutkov ugodja (Thomas, 2006).

Natančneje postopek poteka tako, da delovanje GABAergičnih nevronov, ki sproščajo neurotransmitter GABA (γ -aminobutanojska kislina), tj. glavni zaviralni neurotransmitter v možganih, zavira sproščanje dopamina iz dopaminskih nevronov. Dopaminski nevroni nimajo CB₁ receptorjev, lahko pa jih najdemo na GABAergičnih nevronih, ki zavirajo dopaminske. Ko THC preide v možgane, se veže na CB₁ receptorje na GABAergičnih nevronih in prične zavirati njihovo (zaviralno) aktivnost. Posledično se zaviranje s strani GABAergičnih nevronov na dopaminske nevrone sprosti, kar privede do povečane aktivacije dopaminskih nevronov. Naši možgani in posledično tudi telo zaznajo večjo količino sproščenega dopamina, kar privede do stanja relaksacije in evforije (Lupica idr., 2004).

5 UČINKI MARIHUANE

Uživanje marihuane ponavadi poteka preko kajenja oziroma cigarete, imenovane »joint«, ali preko vodne pipe. Redkeje se marihuano uživa peroralno (v hrani – t. i. »cookie«), saj psihoaktivni učinki v tem primeru zaradi slabše absorpcije nastopijo kasneje in je pravilno doziranje oteženo.

5.1 Absorpcija, metabolizem in eliminacija marihuane

THC je moč zaznati v plazmi že nekaj sekund po prvi inhalaciji »cigarete«, višek koncentracije pa doseže 3–5 min po začetku kajenja. Biološka uporabnost oziroma dejavnik absorpcije kanabisa je odvisen od globine vdihovanja, trajanja posameznih vdihov in zadrževanja diha (Grotenhermen, 2003). Δ^9 -THC se v jetrih presnavlja z mikrosomsko hidroksilazo in oksidacijo, katalizirano z encimi citokroma P450 (Sharma, Murthy in Bharath, 2012). Hidroksilaza je kemični proces, pri katerem se hidroksilna skupina (-OH) uvrsti v neko organsko spojino in predstavlja prvi korak oksidacije. Poleg jeter je bilo v telesu identificiranih več kot 100 metabolitov, ki presnavljajo THC, vendar je njihova stopnja presnove mnogo šibkejša. Eni izmed teh so v srcu in pljučih. Znanstveniki poročajo, da je povprečna koncentracija THC-ja v plazmi za ženske 11.8 ± 3.0 L/h (197 ± 50 ml/min), za moške pa 14.9 ± 3.7 L/h (248 ± 62 ml/min) (Grotenhermen, 2003).

Več kot 65 % THC-ja se izloči z blatom, približno 25 % pa z urinom. Večina (80–90 %) se ga iz telesa izloči že po petih dneh. Kanabinoidi so lipidotopni⁹, zato se kopičijo v maščobnem tkivu (Mele in Drevenšek, 2015). Glavni razlog za počasno izločanje THC-ja iz plazme je počasna povratna difuzija THC-ja iz maščobnega tkiva v kri. THC je pri lažjih uporabnikih moč zaznati v urinu tudi po 12 dneh, pri težjih uporabnikih pa tudi po 31 dneh (Sharma idr., 2012).

5.2 Akutni učinki marihuane

Učinki marihuane pri kajenju nastopijo nekaj minut po zaužitju, dosežejo višek v dvajsetih do tridesetih minutah, učinkujejo dve do štiri ure po zaužitju ter so večinoma odvisni od količine odmerka. Intenzivnost akutnih toksičnih učinkov je odvisna tudi od telesne teže, tolerance, načina vnosa ter od interakcij z drugimi zdravili ali ostalimi drogami.

Po uporabi marihuane nastopi občutek eforije, duševne sproščenosti, smeha; pojavi se tudi okrepitev čutnega doživljanja, zanimanje za introspekcijo, spremembe v zaznavanju, mišljenju in občutenju ter tudi socialni umik (Karila, idr., 2014). Pri večjih odmerkih se lahko pojavi splošno zmanjšanje funkcionalne učinkovitosti (zanimanja za okolico,

⁹ Lipidotopnost pomeni, da je spojina topna v organskih topilih in netopna v vodi.

sodelovanje v socialnih situacijah), anksioznost, zmedenost, psevdo-halucinacije, depersonalizacija, dezorientacija, motnje kratkoročnega spomina, derealizacija, zmanjšan razpon pozornosti ter čustvena labilnost.

Po uporabi se pojavi tudi očesna hiperemija¹⁰, povišan krvni pritisk, suha usta ter grlo, povečan apetit (ang. »munchies«) in tahikardija¹¹; zanimivo pa je to, da se pojavi tudi akutna bronhodilatacija¹² (Karila idr., 2014). Kanabinoidi pripomorejo k povečanju apetita in vnosa hrane zaradi vključenosti v procese, ki uravnavajo apetit preko hipotalamusa v možganih (Mele in Drevenšek, 2015).

Poveča se tudi ortostatska hipotenzija (vrtoglavica ali omotičnost, ki je posledica nenadnega padca krvnega tlaka, ko oseba preide iz sedečega položaja v stoječega).

Pri manjših odmerkih ima marihuana antiemetične učinke (zmanjšuje slabost), vendar pa lahko povzroči slabost pri velikih odmerkih oziroma pri neizkušenih uporabnikih (Budney in Stanger, 2012). Ti učinki niso smrtno nevarni, navadno popustijo približno po treh urah, takrat oseba postane zaspana, po tem pa ni prisotnega »hangover« efekta kot pri obilnem uživanju alkohola (Wheelock, 2002). Dalje, zmeren odmerek konoplje naj bi bil primerljiv učinkom alkohola od 0,05 % BAC (0,5 promila Blood Alcohol Content) na motorne sposobnosti, pozornost in epizodični spomin (Budney in Stanger, 2012).

5.2.1 Vožnja pod vplivom marihuane

Marihuana oslabi posameznikovo učinkovitost kognitivnih in motornih izvršb, ki so nujno potrebne za varno vožnjo (Karila idr., 2014). To vključuje podaljšan reakcijski čas in obdelovanje informacij, ki jih človek pridobiva iz okolja, upočasnjena je percepcija časa in poslabšano zaznavanje signalov na cesti (Wheelock, 2002). Ostali dejavniki tveganja so zaspanost, zamegljen vid in slaba presoja, kar poveča tveganje za prometno nesrečo. Omenjeni učinki so povečani ob sočasnem pitju alkohola (Ferjan idr., 2015).

5.3 Kronični učinki marihuane

Kronična uporaba marihuane lahko vpliva na spomin, pozornost in kompleksne kognitivne sposobnosti, kot je reševanje problemov in mentalna prožnost (Kalant, 2004, po Budney in Stanger, 2012). Nevrološke študije so pokazale, da lahko dolgotrajna uporaba marihuane vpliva in spremeni delovanje določenih regij v možganih, kot so čelni korteks, mali možgani in hipokampus, vendar je pomen teh sprememb težko oceniti. Večina raziskav kaže, da je omenjene spremembe mogoče izboljšati z daljšim obdobjem abstinence (Budney in Stanger, 2012).

¹⁰ Očesna hiperemija je stanje, ki označuje presežek krvi v žilah beločnice.

¹¹ Tahikardija je pojav, kjer je srčni utrip hitrejši od normalnega.

¹² Bronhodilatacija pomeni razširitev dihalnih poti, kar povzroči olajšan pretok zraka in s tem tudi dihanje.

Glede na poročilo Švicarske zvezne komisije za probleme z drogami (ang. Swiss Federal Commission for Drug Issues) iz leta 1999 naj bi bila mnenja glede kronične uporabe marihuane zelo različna. Zaradi težkega nadziranja vseh dejavnikov v raziskavi je preučevanje izključno kroničnih učinkov marihuane praktično nemogoče. Prav tako naj bi bili rezultati pri kliničnih raziskavah nezanesljivi, saj je nemogoče raziskovati kronične učinke marihuane pri posameznikih, ki so poleg marihuane uživali katero drugo drogo (Wheelock, 2002).

Urad Združenih narodov za nadzor nad drogami in preprečevanje kriminala (ang.: The United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention) je leta 1999 izdal dokument o vplivih marihuane na zdravje, v katerem je zapisano, da so fiziološki in psihološki učinki kronične uporabe konoplje še vedno negotovi. Glavni nezaželeni učinki so bolezni dihal, odvisnost ter subtilna kognitivna motnja. Z boleznimi dihal je povezan kronični bronhitis, predvsem zaradi načina uporabe.

Poleg tega naj bi pri kadilcih marihuane odkrili histopatološke spremembe, ki so lahko predhodnik malignih tvorbo (Wheelock, 2002). To je posledica dolgotrajnega in intenzivnega kajenja konoplje, kar lahko vodi do povečanega tveganja za nastanek pljučnega raka (Mele in Drevenšek, 2015).

Sindrom odvisnosti od marihuane je nezmožnost posameznika, da se vzdrži ponovne uporabe oziroma nima nadzora nad uporabo le-te (Wheelock, 2002). V povprečju posamezniki z odvisnostjo od marihuane ne dosegajo DSM kriterija (DSM-IV Criteria for Substance Dependence and Substance Abuse) tako visoko kot odvisniki od alkohola ali kokaina (Budney in Stanger, 2012).

5.3.1 Amotivacijski sindrom

Domínguez (2014) v svojem prispevku navaja, da je kronična uporaba marihuane povezana z izgubo motivacije do vsakdanjih opravil in z apatijo. Pojavile naj bi se tudi spremembe v vedenju in upad v šolskem uspehu pri dijakih, vendar je amotivacijski sindrom pri uporabi marihuane premalo raziskan in nedokazan.

Tako tudi Karila s sodelavci (2014) opisuje značilnosti amotivacijskega sindroma, za katerega so značilne zmanjšana motivacija in sposobnost za opravljanje vsakdanjih dejavnosti, izguba energije za delo ter za ostala opravila. Do amotivacijskega sindroma naj bi privedla dolgotrajna in »težka« uporaba marihuane, vendar ostaja veljavnost te diagnoze negotova.

5.3.2 Vpliv konoplje na prenatalni in postnatalni razvoj otroka

Zaradi različnih dejavnikov je težko določiti točne neposredne učinke konoplje na razvijajoči se fetus. Eden izmed teh je pogosta sočasna uporaba drugih drog, kot je tobak, in življenjski slog staršev, kot so slaba prehrana, revščina in stres. Dokazano je, da ima endogeni kanabinoidni sistem ključno vlogo pri reguliranju in vzdrževanju zgodnje nosečnosti. Ugotovili so, da je receptor CB₁ prisoten na membrani celic posteljice ter da naj bi stimulacija teh receptorjev negativno vplivala na rast ploda (Jaques idr., 2014). Znanstveniki so naredili raziskavo o tem, kako uporaba konoplje med nosečnostjo vpliva na plod ter ugotovili, da uporaba marihuane med nosečnostjo vpliva na omejeno rast ploda v srednjem in poznejšem delu nosečnosti ter tudi na nizko porodno težo. Niso pa dobili dokazov o tem, da bi marihuana vplivala na prezgodnji porod, spontani splav ali na fizične anomalije pri otroku (Waller, 2015). Opazili so tudi manjše vedenjske motnje pri dojenčku, kot je povečano sesanje prstov, vznemirljivost ter motnje v spinalnem ciklu. Prav tako je zaskrbljujoča uporaba marihuane med dojenjem, saj je lahko koncentracija THC-ja v mleku kar 8-krat višja od tiste v materini plazmi. Jemanje marihuane v otrokovem prvem letu življenja lahko zavira njegov nevrološki razvoj. Pri tovrstnih raziskavah je tudi težko razlikovati med poporodno in predporodno izpostavljenostjo THC-ju, saj matere ne razvijejo te navade šele takoj po rojstvu otroka. Za zanesljive rezultate o vplivu marihuane na prenatalni in postnatalni razvoj so potrebne dodatne dolgoročne študije (Jaques idr., 2014).

6 ODVISNOST OD MARIHUANE

Uporaba konoplje lahko vodi do psihološke odvisnosti; ocenili so tudi, da se odvisnost pojavi pri enem od desetih uživalcev konoplje in pri 50 % tistih, ki jo uživajo dnevno. Dokazano je, da nenadna abstinenca po predhodno težki uporabi marihuane povzroči odtegnitvene sindrome, kot so slabost, tresenje, izguba apetita, znojenje, nespečnost, nihanje razpoloženja in povišan srčni utrip. Ti simptomi prenehajo takoj po ponovni administraciji marihuane, kar potrjuje prisotnost odvisnosti (Wheelock, 2002). Profil odvisnosti je po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO – World Health Organisation) razvrščen v posebno vrsto odvisnosti. Razvoj tolerance je odvisen od farmakodinamičnih sprememb, saj je dokazano, da kronična uporaba THC-ja zmanjša število kanabinoidnih receptorjev (Wheelock, 2002). Kosten je leta 1987 zasnoval raziskavo, v kateri je preučil sindrom odvisnosti triinosemdesetih psihiatričnih bolnikov. Med njimi so bile prisotne različne odvisnosti: odvisnost od alkohola, opiatov, marihuane, kokaina, pomirjeval itd. Z PCA (Principal Components Analysis) analizo je ugotovil in hkrati predlagal, da obstajajo 3 dimenzije odvisnosti od marihuane:

1. kompulzivnost – značilnosti: oslABLJena socialna aktivnost, obremenjenost z uporabo droge, nezainteresiranost za hobije, uporaba droge v večji meri kot običajno;
2. nezmožnost – značilnosti: povezano z nezmožnostjo znižanja odmerka, takojšnja ponovna uporaba po abstinenci in toleranca na učinke droge;
3. odtegnitev – značilnosti: simptomi odtegnitvenega sindroma, uporaba marihuane za lajšanje odtegnitvenih simptomov in nadaljnja uporaba kljub težavam.

Osebe, ki uporabljajo marihuano na dnevni bazi več tednov ali mesecev, so v največji nevarnosti za razvoj odvisnosti (Wheelock, 2002).

6.1 Epigenetika in odvisnost

Že dolgo je med znanstveniki predmet razprav tema o epigenetiki ter kako epigenetske spremembe, ki se pojavijo med življenjsko dobo posameznika, vplivajo na njegove potomce. Epigenetski vplivi so funkcionalno pomembne spremembe na genomu, ki pa ne vključujejo motenj pri nukleotidnem zaporedju DNK. Kot navaja Waddington (1950, v Szutorisz in Hurd, 2015, str. 1): »Ena od epigenetskih značilnosti je stabilen dedni fenotip, ki je posledica genskih sprememb brez spreminjanja zaporedja DNK.«

Med epigenetske mehanizme oziroma spremembe vključujemo DNA metilacijo, post-translacijsko histonsko modifikacijo, pozicioniranje nukleosoma in utišanje, povezano z nekodirajočo RNA (Parsons in Hurd, 2015). Vse te spremembe vplivajo na fenotip, na izražanje genov ter na celično življenje ne samo v njihovem življenjskem obdobju, temveč

tudi med generacijami. Mehanizem DNK metilacije regulira izražanje človeškega genoma na podlagi dražljajev iz okolja praktično celo življenje. Najbolj pomembno oziroma kritično življenjsko obdobje je zgodnje otroštvo (prenatalni in zgodnji postnatalni razvoj), saj je DNK metilacija, ki se zgodi v tem obdobju, vztrajna in dalj časa trajajoča. Na primer, če je otrok v tem obdobju s strani staršev zanemarjen (slaba prehrana, zloraba, zavračanje) oziroma je v tem obdobju pod nenehnimi okoljskimi stresorji, se posledice poznajo kasneje v življenju. Tako ima otrok večjo možnost za razvoj duševnih bolezni (motnje razpoloženja, anksioznost, psihoze in zloraba drog), stresorji v zgodnjem otroštvu pa vplivajo na izražanje genov in ovirajo nadaljnji normalni razvoj posameznika (Tivadar, 2016). Tako se nove epigenetske raziskave osredotočajo na spremembe kromatinske strukture, povzročene zaradi dolgoročne zlorabe drog, ki spreminjajo izražanje genov. Omenjene epigenetske spremembe vplivajo na posameznikov prvi odziv na drogo, nadaljnje jemanje, razvoj tolerance in odvisnosti ter navsezadnje tudi na recidiv (Nielsen, Utrankar, Reyes, Simons in Kosten, 2012).

Dolgoročna izpostavljenost drogam naj bi povzročila trajne nevro-adaptacije na področju motivacijskih procesov v možganih, kar pri posamezniku poviša verjetnost jemanja drog. Ko oseba prvič poseže po drogah, motivacija sprva izhaja iz hedonskih procesov, vendar dolgoročna izpostavljenost drogam postopoma otopi funkcijo možganskega nagrajevalnega sistema, kar vodi do bolj pogostih in večjih odmerkov droge. Posledično ta proces vodi v toleranco in odvisnost, kjer se med abstinenco pojavijo negativni simptomi, kot so disforija, tesnoba in razdražljivost (Parsons in Hurd, 2015). Prav tako lahko čustveni stresorji povzročijo epigenetske odzive, ki spremenijo nagrajevalne možganske poti, kar privede do tega, da je posameznik bolj nagnjen k jemanju drog kasneje v življenju. Prav tako so v raziskavah o metilaciji DNK v povezavi z odvisnostjo ugotovili, da ima epigenetika možen vpliv na kasnejšo večjo občutljivost posameznika za zasvojenost z drogami (Nielsen idr., 2012). Nedavne raziskave kažejo, da lahko epigenetski dejavniki regulirajo tudi izražanje genov, ki so povezani z endokanabinoidi. Številne študije predlagajo, da lahko pri dolgotrajni izpostavljenosti THC-ju pride do povečanega epigenetskega vpliva na različne načine. Na primer, spremembe so vidne pri potomcih, katerih matere so uživalke marihuane, in sicer je pri potomcih izražena metilacija histonov (Parsons in Hurd, 2015), kar pomeni, da je otežen ali celo preprečen proces transkripcije ali popravljanja metilirane DNK (Zhang in Reinberg, 2001). Poleg tega so pri omenjenih potomcih zaznali disregulacijo ekspresije mezolimbicnega dopaminskega D₂ receptorja, kar pomeni, da je prepis gena upočasnen. Posledica upočasnjene prepisa gena pa je zmanjšana ekspresija D₂ receptorjev. Uporaba marihuane v mladostniških letih je povezana tudi s kromatinskimi spremembami v jedru nucleus accumbens (Parsons in Hurd, 2015).

6.2 Vpliv genetike na razvoj odvisnosti od marihuane

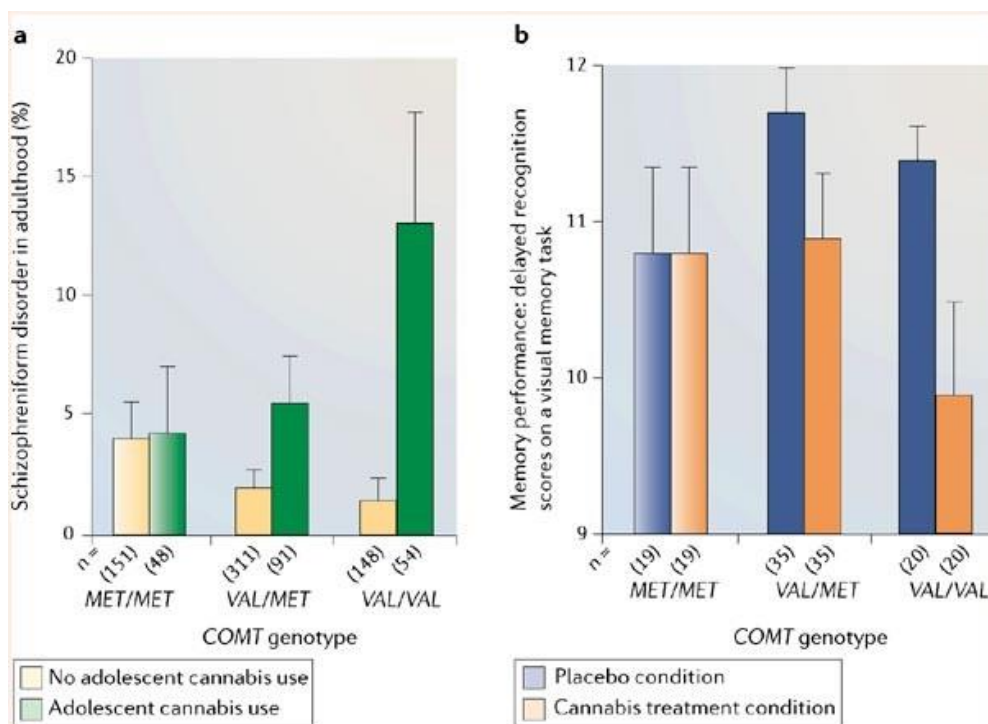
Po odkritju endogenega kanabinoidnega sistema se je vse bolj začelo raziskovati, kako individualne genetske razlike vplivajo na motnje, ki se pojavijo zaradi uživanja marihuane. Takšne raziskave so vse bolj pogoste, saj želijo znanstveniki ugotoviti, kako določeni geni vplivajo na razvoj odvisnosti od marihuane. Tako so študije dvojčkov pokazale, da je nagnjenost za zlorabo konoplje in odvisnost od le-te zmerno dedna (Agrawal in Lynskey, 2009).

Natančneje so iskali povezavo med genskimi variacijami za encimsko aktivnost hidrolaze amidov maščobnih kislin¹³ (ang.: fatty acid amide hydrolase, FAAH) in odvisnostjo od marihuane. Aktivnost FAAH je povezana z ravno endogenih kanabinoidov, tako da večja ekspresija genov za FAAH vodi v višjo raven sinteze FAAH. Raziskovalci so ugotovili, da imajo posamezniki z A/A genotipom za FAAH, 0,25-krat manjšo možnost za razvoj odvisnosti od marihuane. To naj bi bila posledica zmanjšane aktivnosti FAAH genov, ki zmanjša sintezo FAAH in tako vodi do povečane ravni endogenih kanabinoidov. Povečana raven endogenih kanabinoidov pa naj bi blažila hrepenenje po uživanju marihuane ter odtegnitveni sindrom (Agrawal in Lynskey, 2009).

Veliko literature navaja tudi, da lahko uporaba marihuane privede do razvoja različnih psihoz; od simptomov (doživljanje halucinacij in blodenj) do shizofrenije. Vendar pa večina ljudi, ki uporabljajo marihuano, ne razvije psihoze, kar pomeni, da so le nekateri posamezniki genetsko bolj dovzetni oziroma občutljivi za njene učinke.

Tako so zasnovali longitudinalno raziskavo, v kateri so preučevali vlogo COMT (katehol O-metiltransferaza) gena na uporabo marihuane. COMT je eden od encimov, ki razgrajuje kateholamine (dopamin, adrenalin, noradrenalin) in različne droge. COMT gen ima več variacij, od katerih je najbolj raziskana variacija VAL158MET; gen ima variacije MET/MET, VAL/VAL in VAL/MET. Ugotovili so, da imajo posamezniki z variacijo vsaj enega valin alela (VAL/MET ali VAL/VAL) večje tveganje za razvoj psihotičnih simptomov ob uporabi marihuane v adolescenci (prikazano na sliki 6.01, graf a) kot posamezniki z dvema kopijama alela za metionin – homozigoti (MET/MET) (Caspi in Moffitt, 2006). Posamezniki, ki pa imajo dve kopije valin alela (VAL/VAL), imajo povečano tveganje tudi za razvoj shizofrenije (Altman, Flockhart in Goldstein, 2012).

¹³ FAAH oziroma hidrolaza amidov maščobnih kislin je encim, ki je odgovoren za razgradnjo anadamida.



Slika 6.01: Prikaz tveganja razvoja psihotičnih motenj na podlagi COMT gena (Caspi in Moffitt, 2006).

V raziskavi, ki je bila izvedena na Nizozemskem (slika 6.01, graf b), so ugotovili, da so posamezniki z dvema kopijama valin-alela (VAL/VAL) po administraciji Δ^9 -tetrahidrokanabinola pokazali oslabitve v spominu in pozornosti, poleg tega so bili bolj občutljivi in nagnjeni k psihotičnim izkušnjam (Caspi in Moffitt, 2006).

7 PRIMERJAVA UČINKOV ALKOHOLA Z UČINKI MARIHUANE

Alkohol je droga, ki ima pomirjevalno-hipnotične učinke, kar pomeni, da pri večjih odmerkih deluje kot depresor na centralni živčni sistem (Alcohol Advisory Council, 2012). Alkohol v možganih primarno vpliva na sproščanje glutamata in GABA. Glutamat je možganski ekscitatorni nevrottransmitter, medtem ko je GABA pomemben inhibitorni nevrottransmitter v osrednjem živčevju. Pri akutnem zaužitju se alkohol v možganih poveže na GABA receptorje ter na receptorje glutamata. To povzroči aktivacijo GABA nevronov in inhibicijo glutamatnih nevronov ter posledično inhibicijo CZS¹⁴ aktivnosti (Rao, Bell, Engleman in Sari, 2015). Alkohol v telesu učinkuje na različne organske sisteme, učinki pa so odvisni od količine zaužitega alkohola. Takoj po zaužitju se alkohol hitro absorbira v kri (20 % v želodcu, ostalih 80 % pa skozi tanko črevo), njegove učinke pa je moč čutiti v 5–10 minutah po zaužitju.

7.1 Akutni učinki alkohola

Pri manjših odmerkih deluje alkohol kot stimulant – povzroči občutke evforije, sproščenosti, človek postane bolj gostobeseden in manj zadržan. Hkrati se spremeni razpoloženje, zmanjšana je tudi zmožnost presojanja. Večji odmerki alkohola (ko koncentracija v krvi preseže 100 mg/dL) pa povzročajo zaspanost, pojavijo se tudi znaki depresije osrednjega živčevja, kjer je moteno gibanje in zaznavanje (Kržan, 2006), pojavijo se tudi čustvene, osebne in vedenjske spremembe (Pišljarič, 1999).

Upočasnijo se višje živčne dejavnosti, gibi so nekoordinirani in ataktični. Pojavi se tudi respiratorna depresija – dihanje postane upočasnjeno, plitko, pojavi se lahko tudi motnja zavesti ali smrt. Uživanje alkohola lahko privede do različnih poškodb, kot na primer poškodbe zaradi padcev, napadov ali prometnih nesreč, katere so posledica poslabšanih miselnih procesov v možganih in koordinacije mišic. Pitje alkohola lahko povzroči slabost, bruhanje, diarejo, zgago in akutni gastritis (vnetje želodčne sluznice). Ker je alkohol diuretik, lahko pri uporabi pride do dehidracije, povzroči lahko izgubo pomembnih mineralov in soli iz telesa (magnezij, kalcij, fosfat, natrij in kalij), kar lahko privede do nepravilnih srčnih utripov in napadov (Alcohol Advisory Council, 2012).

Alkohol povzroči povečan pretok krvi skozi kožo in prebavila, kar nam da občutek toplote. Zaradi razširjenih žil in potenja telo bistveno hitreje izgublja toploto in temperatura telesa pade. Večje količine alkohola oslabijo tudi center za regulacijo telesne temperature, kar lahko ob sočasnih nizkih zunanjih temperaturah privede do podhladitve, ki se lahko konča tudi s smrtjo (Kržan, 2006). Pri uporabi alkohola se lahko pojavi tudi patološka zastrupitev,

¹⁴ Centralni živčni sistem, h kateremu spadajo možgani in hrbtenjača.

za katero je značilno nenadno agresivno in psihotično stanje bolnika, ki ga je povzročilo zaužitje minimalne količine popitega alkohola. Pri tem napadu je bolnika potrebno zaščititi pred poškodovanjem sebe ali drugih, potrebna sta fizično varstvo ter administracija antipsihotika (Pišljari, 1999).

7.1.1 Zastrupitev z alkoholom ali »maček«

Večja količina zaužitega alkohola povzroči zastrupitev, po prenehanju delovanja pa pusti na telesu več različnih neprijetnih fizioloških učinkov, ki jim pravimo »maček«. Maček se lahko pojavi že po prvem težjem uživanju alkohola. Simptomi vključujejo glavobol, slabost, bruhanje, potenje, utrujenost, tresenje, občutljivost na svetlobo in razdražljivost. Pojavijo se tudi dehidracija, draženje želodca in jeter ter nizek krvni sladkor.

7.2 Kronični učinki alkohola

Kronična prekomerna uporaba alkohola lahko v krvi povzroči razne nepravilnosti, kot sta anemija (znižan hemoglobin; sestavina krvi, ki je odgovorna za prenašanje kisika po telesu) in znižanje števila trombocitov¹⁵. Poleg tega prekomerno uživanje alkohola zavira imunski sistem tako, da vpliva na bele krvne celice, ki igrajo ključno vlogo pri varovanju telesa pred okužbami in tumorji. Na ta način se telo težje bori proti virusnim in bakterijskim okužbam. Kronična prekomerna uporaba alkohola (hkrati s slabimi prehrabnimi navadami) lahko poškoduje živčne celice, kar naj bi bila posledica pomanjkanja tiamina (vitamina B1). To lahko povzroči vrsto bolezni, ene izmed teh so Wernickova encefalopatija, pri kateri je značilna ataksija (težave pri hoji); očesne nepravilnosti (moteno premikanje oči); motnje spomina in koncentracije; utrujenost; dezorientacija itd. Pomanjkanje tiamina lahko vodi tudi v kronično izgubo spomina oz. Korsakoff sindrom (Može, 2002).

Dolgotrajna uporaba alkohola povečuje tveganje za raka na dojki, debelem črevesju, danki, jetrih; poveča se možnost razvoja tuberkuloze, pljučnice in drugih bolezni dihal, kot je akutni respiratorni stresni sindrom (sindrom poškodbe pljuč, pri katerem je znižana raven kisika v krvi). Pojavi se lahko tudi t. i. alkoholna jetrna bolezen, ki se kaže v treh oblikah: zamaščenost jeter, alkoholni hepatitis (vnetje jeter) in alkoholna ciroza. Citroza jeter se razvije pri 5–15 % težkih uporabnikov alkohola, pri katerih so jetrne celice zaradi alkohola tako poškodovane, da ne morejo več opravljati svoje funkcije. Celice se na poškodbe odzovejo z brazgotinjenjem, s potekom bolezni pa se vnamejo, otečejo in brazgotinjenje se nadaljuje, kar povzroči, da se jetra skrčijo. Brazgotinasto tkivo postane trdo, pritiskati začne na jetrne žile in s tem preprečuje dotok krvi v jetra. Tako začnejo jetrne celice počasi

¹⁵ Trombociti so krvne ploščice, katerih funkcija je strjevanje krvi.

odmirati, jetra pa odpovedovati. Če delovanje jeter postane nezadostno, pride do samozastrpitve telesa, ki se konča s smrtjo (Može, 2002).

7.2.1 Fetalni alkoholni sindrom

Pitje alkohola na kateri koli stopnji nosečnosti lahko vpliva na razvoj fetusa, saj lahko alkohol preko materine krvi prehaja skozi posteljico do fetusa. Fetalni alkoholni sindrom nastopi zaradi prenatalne izpostavljenosti fetusa alkoholu ter pri otroku lahko povzroči trajne posledice, kot so prezgodnje rojstvo, motnje v duševnem razvoju, motnje pozornosti, učne in vedenjske težave, možganske poškodbe; pri otroku se lahko razvije epilepsija, tresavica, cerebralna paraliza itd. Otrok s fetalnim alkoholnim sindromom ima lahko šibek imunski sistem, okvare ledvic in jeter, okvare na okostju, težave z vidom, zaostaja lahko v rasti, značilna je iznakaženost obraza in manjši obseg glave. Za nosečnice je priporočljivo, da se v fazi nosečnosti izogibajo alkoholu, prav tako to velja za fazo dojenja, saj lahko to vpliva na otrokov razvoj (Alcohol Advisory Council, 2012).

7.3 Odvisnost od alkohola in vloga genetike

Definicij o sindromu odvisnosti od alkohola je veliko, predvsem pa o tem stanju govorimo takrat, ko se pri posamezniku pojavijo različna bolezenska stanja, ki so pri vsakem posamezniku lahko različno izražena. Odvisnost od alkohola opredeljuje prisotnost vsaj treh sledečih znakov: močna želja po uživanju alkohola, povišana toleranca, zanemarjanje drugih dejavnosti zaradi uživanja alkohola, težave pri obvladovanju pitja, odtegnitveno stanje ter navsezadnje vztrajanje pri uporabi alkohola kljub škodljivim posledicam. Posameznik, ki je odvisen od alkohola, potrebuje vedno večjo količino le-tega, saj se s časom poveča toleranca in posledično tudi potreba po alkoholu. Zato lahko le z večjo količino alkohola doseže želeni učinek (Tomori in Ziherl, 1999). Poleg že opisanih telesnih posledic, alkohol na posameznika vpliva tudi na psihični ravni. Tako se lahko pri odvisnikih od alkohola pojavi depresija, tesnoba oziroma občutek strahu brez pravega vzroka, alkoholna ljubosumna blodnjavost ter samomorilnost. Statistični podatki dokazujejo, da se kar 10–15 % ljudi, odvisnih od alkohola, odloči za poskus samomora. Pojavi se lahko tudi alkoholna psihotična motnja, pri kateri pride do motenj zaznavanja in nastopi pri 3–10 % odtegnitvenih stanj. Odvisnost od alkohola lahko privede tudi do dolgotrajne in stalne motnje spominjanja, kjer pride do motnje skladiščenja sprotnega spomina v kratkega in dolgega. To je posledica pomanjkanja vitamina tiamin, kar ima škodljive posledice na možganske celice (Židanik, 2007). Na razvoj odvisnosti od alkohola vpliva več dejavnikov, eden izmed teh je tudi okolje. To vključuje socialno stanje odvisnih, kulturne norme, dostopnost, ponudbo alkohola, verski sistem, vpliv medijev ipd. Na uživanje alkohola močno vpliva tudi cena alkoholnih izdelkov, saj lahko ta močno poveča ali zmanjša dostopnost in posledično tudi uporabo. Poleg

omenjenih dejavnikov je pomembno tudi družinsko okolje. Otroci, ki odraščajo v družini, v kateri prevladuje majhna čustvena povezanost, nesoglasja in neprilagodljivost, imajo večjo možnost za razvoj odvisnosti. Ta možnost se poveča ob prisotnosti travmatičnih in stresnih izkušenj, patološkega družinskega ozračja, neugodnih družbenih razmer ipd. (Trifkovič, 2014). Poleg naštetih dejavnikov so pri razvoju odvisnosti od alkohola pomembni tudi genski dejavniki. Tako so pri odvisnikih in njihovih družinskih članih identificirali gene, ki so povezani z nastankom te motnje. Najbolj pomembno vlogo pri razvoju odvisnosti imajo geni, ki kodirajo encime, ki sodelujejo v presnovi alkohola v človeškem telesu. To sta encima aldehyd dehidrogenaza (ADH) in alkohol dehidrogenaza (ALDH) (Lužnik, Kaučič in Tauzery, 2010). Prvi razgrajuje alkohol do acetaldehida, medtem ko ga ALDH razgrajuje do acetata in vode, ki se kasneje izločita preko ledvic in pljuč. Tako so znanstveniki odkrili, da so različne isoforme encimov ADH in ALDH produkti genov, ki so visokopolimorfni. Polimorfizem pa pomeni, da za enak gen obstaja več variacij, vsak alel pa kodira specifično isoformo ADH. Glavni aleli ADH so ADH1A, ADH1B in ADH1C. Tako alel ADH1B*3 kodira visoko aktiven encim ADH2*3, ki zelo hitro katalizira pretvorbo alkohola do acetaldehida, kar povzroči, da se ta začne kopičiti v krvožilju in izzove neprijetne reakcije in slabo počutje (glavobol, vrtoglavico, slabost, bruhanje). Prav zaradi te lastnosti imajo posamezniki s takšnim genotipom nižje tveganje za razvoj odvisnosti od alkohola (Lužnik idr., 2010). Pomembno vlogo pri razvoju odvisnosti od drog in alkohola imajo tudi receptorji gama amino maslene kisline (GABA), saj kronično uživanje alkohola spremeni funkcijo GABA receptorjev, kar povzroči, da se poviša toleranca za alkohol na nivoju celice. Zanimivo je tudi, da kopičenje acetaldehida v organizmu lahko rezultira v rakastih spremembah na organih, zato je genotipizacija zelo pomembna metoda, s katero lahko iščemo nove pristope zaščite pred razvojem odvisnosti od alkohola. Poleg tega predstavljajo nova odkritja odlično raziskovalno področje, s katerim lahko odkrivamo nove terapevtske pristope zdravljenja (Lužnik idr., 2010).

7.4 Kakšne so razlike med uživanjem alkohola in marihuane

Poleg opisanih posledic obeh substanc sledi še nekaj statistike na podlagi raziskav, narejenih v Sloveniji in tujini. Po porabi alkohola in po škodljivih posledicah le-tega Slovenijo uvrščajo v sam vrh držav članic EU. Poleg tega podatki kažejo, da je umrljivost zaradi jetrne ciroze in kroničnih bolezni jeter v Sloveniji višja od povprečja držav članic EU (Zorko idr., 2014).

V Sloveniji vsak dan izključno zaradi posledic alkohola umre 2 osebi; leta 2008 pa je na letni ravni ta številka znašala 881 žrtev. Zaradi prometnih nesreč, ki jih povzročijo alkoholizirani vozniki, vsako leto v povprečju umre kar 75 ljudi, zato seštevek vseh žrtev znaša kar 956 na letni bazi. Zaradi zlorabe alkohola je po bolnišnicah v Sloveniji v povprečju na dan hospitaliziranih 10 ljudi, na leto pa 3876 ljudi. Ker pitje alkohola vpliva tudi na razvoj številnih drugih bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, rakava obolenja, bolezni želodca in prebavil, se število žrtev še poveča (Zalta idr., 2008).

Tukaj se jasno pokaže razlika med obema substancama, saj smrtnih žrtev zaradi uporabe marihuane (še) ni evidentiranih. Kljub temu se zaradi marihuane pojavljajo različne motnje v povezavi s kanabinoidi, saj je le-ta zelo razširjena droga po celem svetu. Zavod za zdravstveno varstvo Ljubljana je leta 2003 naredil raziskavo, ki je pokazala, da je marihuana v Sloveniji najbolj pogosto uporabljena droga, saj jo je vsaj enkrat v življenju uporabilo 37,6 % mladih (mlajših od 18 let), četrtina od teh pa je že uživala alkohol in marihuano istočasno. Za lažjo predstavbo sledi primerjava na večji skali; tudi marihuana lahko privede do hospitalizacije, in sicer je bilo leta 2011 v Kanadi zaradi motenj, povezanih s kanabinoidi, zabeleženih 1.600 obiskov bolnišnice. V tem istem letu pa je bilo kar 20.000 hospitaliziranih oseb zaradi problemov, povezanih z alkoholom.

Problem predstavlja tudi vožnja pod vplivom obeh substanc, čeprav naj bi določeni podatki navajali, da vožnja pod vplivom marihuane ni tako nevarna kot vožnja pod vplivom alkohola. Kljub temu vožnja pod vplivom marihuane poveča nevarnost nesreč, saj podaljša reakcijski čas in obdelovanje informacij. Ta nevarnost se mnogo poveča pri vožnji pod vplivom obeh substanc hkrati, zato vožnja pod vplivom ene ali druge substance ni priporočljiva (Alcohol Advisory Council, 2012).

8 UPORABA MARIHUANE V ADOLESCENCI

Obdobje adolescence označuje pomembne socialne, psihološke in fiziološke spremembe, saj najstniki med tem obdobjem oblikujejo pomembne vezi s svojimi vrstniki in raziskujejo svojo družbeno identiteto. Prav tako to obdobje predstavlja dobo eksperimentiranja in preizkušanja novih stvari, kar pogosto pripelje do tega, da najstniki posežejo po različnih legalnih in ilegalnih drogah. Zato je zelo pomembno, da so najstniki seznanjeni z dejstvi in s posledicami, ki jih prinaša jemanje drog, bodisi samo kajenje cigaret ali eksperimentiranje z različnimi ilegalnimi snovmi. Zavedati se morajo, kakšne posledice tako vedenje prinaša, ne samo na trenutno zdravje, temveč tudi na morebitne dolgoročne posledice na fizično in duševno zdravje.

Motivi za jemanje drog so pri najstnikih zelo raznoliki, predvsem so odvisni od razmer, v katerih živijo. Na primer, izkušnje s socialno anksioznostjo ali zanemarjanjem s strani staršev so povezane s problematiko jemanja marihuane v obdobju adolescence. Najstniki opisujejo tudi številne druge dejavnike, ki motivirajo uporabo marihuane, in sicer izboljšava občutkov, socialni vidik (zabava), obvladovanje situacije (najstnik pozabi na težave), da jim občutek skladnosti z okoljem in družbo ter razširi razmišljanje. Veliko več najstnikov opisuje tudi, da uporabljajo marihuano zaradi rutine oziroma dolgočasje (George in Vaccarino, 2015).

Ker se možganska struktura in funkcija v obdobju adolescence zelo hitro razvijata, lahko uporaba drog v tem občutljivem obdobju privede do negativnih kognitivnih in duševnih posledic, vpliva pa lahko tudi na fizično zdravje. Ugotovljeno je bilo, da je dolgoročna redna uporaba marihuane, ki se je začela že v adolescenci, povezana z motnjami v pozornosti, spominu, motnjami pri obdelavi informacij ter motnjami z verbalnim učenjem (George in Vaccarino, 2015). Poleg tega študije navajajo, da THC zavira normalen razvoj možganov, tako da preprečuje nastajanje mielina; ovojnice, ki obdaja nekatere živčne celice in je nujna za normalno delovanje živčnega sistema (Morris in Wagner, 2007).

Med nezaželene posledice uporabe marihuane v adolescenci štejemo tudi naslednja tveganja:

1. Povečano tveganje za razvoj psihoze

Psihoza označuje duševno stanje posameznika, pri katerem se pojavijo motnje čustvovanja, zaznavanja in mišljenja. Najbolj pogosti simptomi pri psihozi so halucinacije in blodnje, ki močno vplivajo na posameznikovo vedenje, zaznavanje in čustvovanje. Redna uporaba marihuane v adolescenci je povezana z doživljanjem psihotičnih simptomov, zlasti takrat, ko je v zgodovini družine prisotna psihotična motnja. Psihoza zaradi marihuane se lahko pojavi tudi pri posameznikih, ki imajo genetsko predispozicijo za nastanek psihotične motnje (Fergusson in Boden, 2011).

2. Povečano tveganje za razvoj drugih duševnih bolezni

Poleg ugotovitev, ki povezujejo uporabo konoplje s povečanim tveganjem za razvoj psihoze, obstajajo tudi dokazi o povečanem tveganju za razvoj depresije, anksioznosti in samomorilnih misli. Slednje velja predvsem za težke uporabnike, ki so začeli uporabljati marihuano v obdobju adolescence (George in Vaccarino, 2015). Številne epidemiološke študije so pokazale tudi, da lahko zgodnja težja uporaba marihuane privede do shizoafektivne motnje. Zbrani podatki v zadnjih letih navajajo, da je pri povezavi med zgodnjo uporabo marihuane in tveganjem za razvoj shizofrenije zelo pomembna genetika. Tako so prišli do zaključka, da je pri tem zelo pomembna prisotnost funkcionalnega polimorfizma v genu COMT (katehol O-metiltransferaza) (Chadwick idr., 2013).

3. Povečano tveganje za jemanje drugih prepovedanih substanc

Številne študije so pokazale tudi, da lahko uporaba konoplje v najstniških letih privede do uporabe drugih prepovedanih drog kasneje v življenju. Ta ugotovitev naj bi potrjevala hipotezo, da je marihuana "prehodna droga" (ang. "gateway drug"), kar potrjujejo tudi številne druge raziskave po celem svetu, saj obstaja visoka korelacija med uporabo marihuane v adolescenci in kasnejšo uporabo drugih prepovedanih drog. Ta problematika je veliko bolj zapletena, saj obstajajo dokazi o tem, da uporaba ostalih prepovedanih drog ni povezana s predhodno uporabo marihuane ter da so za to krivi drugi dejavniki, ki so posameznika pripeljali do uporabe prepovedanih drog na prvem mestu. Poleg tega obstajajo tudi študije, ki so ugotovile, da predhodna uporaba nikotina poveča možnost uporabe drugih prepovedanih substanc veliko bolj kot uporaba marihuane. To dokazuje tudi raziskava, ki so jo izvedli Attaiaa, Beck, Richard, Marimoutou in Mayet (2016), v kateri so ugotovili, da je pri pojavu "prehodnih drog" potrebno upoštevati tudi okoljske dejavnike, kot je stopnja dostopnosti določene droge. Tako lahko najstniki sprva posežejo po alkoholu in nikotinu, ki sta jim zlahka dostopna. V takem okolju v obdobju adolescence in nočnega »žuranja« postane uporaba marihuane tudi bolj verjetna, predvsem zaradi pritiska sovrstnikov. Tako lahko kasnejša uporaba marihuane (pri težji uporabi) ne zadostuje več in posameznik poseže po drugih prepovedanih drogah. Poleg že naštetih posledic in tveganj uporaba marihuane v adolescenci vpliva tudi na povečano tveganje za nastanek prometnih nesreč.

Številne študije implicirajo, da naj bi težka uporaba marihuane v adolescenci privedla tudi do zmanjšanja beline v možganih oziroma bele možganovine, ki povezuje levo in desno hemisfero. Zmanjšan obseg te snovi rezultira v poslabšani komunikaciji med obema hemisferama in lahko vpliva na posameznikove kognitivne sposobnosti. Podrobneje, zmanjšan obseg bele možganovine naj bi bil v področju kaloznega korpusa (corpus callosum). Na drugi strani pa so Bava, Jacobus, Thayer in Tapert (2013) ugotovili, da se bela možganovina pri uporabnikih marihuane ni zmanjšala, vidne spremembe v strukturi pa so

bile opažene pri uporabnikih alkohola. Glede na to, da ima bela možganska snov v obdobju adolescence višjo koncentracijo kanabinoidnih receptorjev kot v odraslih možganih, je zato bolj dovzetna za morebitne poškodbe zaradi uporabe marihuane (George in Vaccarino, 2015).

Pravilno in ustrezno funkcioniranje signalnih poti v možganih in ustrezno delovanje endokanabinoidnega sistema med obdobjem adolescence je ključno za normalen razvoj možganov. Zato uporaba marihuane v tem obdobju posega v normalno delovanje endokanabinoidnega sistema in delovanje možganov (Chadwick idr., 2013).

Poleg naštetega so različne študije raziskovale vpliv marihuane na stopnjo šolskega osipa pri mladostnikih. Cobb-Clark in sodelavci (2013) so našli močno povezavo med zgodnjo uporabo marihuane (pred 14. letom) in slabšimi akademskimi uspehi.

Obstajajo pa tudi študije, ki so želele dokazati, da je uporaba marihuane pri najstnikih povezana s stopnjo šolskega osipa v zgodnjih letih. Izkazalo se je, da je v resnici ključno družinsko ozadje, družbene vrednote ter odnos otroka do staršev v času šolskih let, ki so otroka/najstnika pripeljale do le-tega (Wheelock, 2002).

Posameznik oziroma najstnik se lahko pred vsemi škodljivimi posledicami zavaruje tako, da v obdobju adolescence ne eksperimentira z različnimi drogami, kar vključuje vse substance, vključno z nikotinom, alkoholom, marihuano ter ostalimi drogami. Na ta način lahko prepreči dolgoročne posledice, ki jih imajo omenjene substance na duševno in fizično zdravje, predvsem pa na razvoj možganov.

9 UPORABA MARIHUANE V MEDICINI

Zdravila na osnovi konoplje so bila skozi zgodovino velikokrat uporabljena. V Evropi so jo v 19. stoletju uporabljali za zdravljenje bolečin, krčev, depresije, astme, motenj spanca ter pri izgubi apetita. Njena uporaba za medicinske namene je v prvi polovici 20. stoletja upadla, predvsem zaradi tega, ker znanstveniki niso mogli ugotoviti njene kemijske sestave. To se je leta 1964 spremenilo, ko je znanstvenikom uspelo odkriti in identificirati strukturo THC-ja, čemur je sledilo tudi odkritje endokanabinoidnega sistema, kanabinoidnih receptorjev ter endogenih ligandov. Ta prelomnica je zaznamovala začetek intenzivnega raziskovanja potencialnih terapevtskih učinkov kanabisa.

Znano je, da ima marihuana številne zdravilne učinke, uporablja se predvsem kot analgetik, antiemetik in antispastik, deluje protivnetno in nevroprotektivno ter pripomore pri zdravljenju določenih psihičnih bolezni (Grotenhermen in Müller-Vahl, 2012). Poleg tega se z izvlečki marihuane blaži nevropatsko bolečino, spastičnost pri mutipli sklerozi in bolečino pri bolnikih z rakom.

9.1 Epilepsija

Prvi zapisi, ki pričajo o uporabi marihuane kot zdravila, segajo v 11. stoletje, ko so jo uporabljali za zdravljenje epileptičnih napadov. Epilepsija je ena izmed najpogostejših nevroloških obolenj, po uradni oceni v Sloveniji za to boleznijo trpi od 10.000 do 15.000 bolnikov. Zanj so značilni epileptični napadi, ki se po navadi ponavljajo. Osebe z epilepsijo imajo senzomotorične, kognitivne, psihološke in socialne posledice, poleg tega vpliva na kakovost življenja ter v nekaterih primerih tudi na prezgodnjo smrt. Medtem ko je večina zdravil zasnovana tako, da omejijo in omilijo epileptične napade, nobeno od njih pa ne prepreči glavnega vzroka za nastanek te bolezni (Grotenhermen in Müller-Vahl, 2012). Natančneje, epilepsijo zdravijo z antikonvulzivnimi zdravili (blažijo krče), vendar so učinkoviti le 75 % časa, saj s temi zdravili ne morejo zdraviti žariščnih napadov ter epilepsije frontalnega režnja. Poleg tega imajo omenjena zdravila resne stranske učinke, med katere spadajo: mehčanje kosti, slabokrvnost (poslabšana produkcija eritrocitov), otekanje dlesni in čustvene motnje (Grinspoon in Bakalar, 1993).

Veliko študij je bilo narejenih z namenom iskanja terapevtskega potenciala kanabisa pri zdravljenju epilepsije. Dokazi iz laboratorijskih raziskav, osebnih poročil/anekdot in manjših kliničnih študij so pokazali, da ima kanabidiol potencial pri obvladovanju epileptičnih napadov, vendar si je literatura na tem področju nasprotujoča in zelo raznolika. Do sedaj kanabidiol naj ne bi pokazal dokončnega dokaza o učinkovitosti in varnosti pri zdravljenju epilepsije, vendar so posamezniki, ki so bili vključeni v študije, poročali, da niso imeli nikakršnih stranskih učinkov. Pomembno je tudi dejstvo, da je izvajanje takšnih študij

zelo oteženo zaradi omejenega dostopa do marihuane ter še bolj omejenega dostopa do kanabidiola (zaradi zveznih predpisov) (Sirven in Shafer, 2015). V raziskavi, ki so jo izvedli Cunha, Carlini in Pereira leta 1980 (v Grinspoon in Bakalar, 1993), je sodelovalo 16 pacientov z gran mal epilepsijo, ki so prejeli antiepileptična zdravila. Ker administracija teh zdravil ni omilila simptomov, so jim dodatno administrirali še 200–300 mg kanabidiola, oziroma placebo zdravila. Po petih mesecih je pet bolnikov, ki so prejeli kanabidiol, pokazalo popolno okrevanje, 2 pacienta delno okrevanje, 2 pacienta manjše okrevanje, enemu pacientu pa se stanje ni spremenilo. Po njihovem poročanju je bil edini stranski učinek, ki so ga izkusili, šibka sedacija (Grinspoon in Bakalar, 1993). Tako se vedno več bolnikov z epilepsijo zateka k uporabi kanabisa za lajšanje napadov, čeprav zdravstvene ustanove ne kažejo zanimanja za tovrsten način zdravljenja. Vse več je študij, katerih namen je raziskati učinke, ki jih ima marihuana na epilepsijo, ter definirati pomen placebo efekta in vpliv le-tega na rezultate študije (Sirven in Shafer, 2015).

9.2 Rak

Učinki kanabinoidov na rakave bolezni so zelo obširni, uporablja se jih predvsem za vzpodbujanje apetita, zaviranje slabosti in bruhanja, povezanega s kemoterapijo, za lajšanje bolečin, izboljšanje počutja ter za zdravljenje insomnie. Dronabinol in sintetični kanabinoid Nabilon se uporabljata predvsem pri kemoterapiji za zaviranje slabosti ter za spodbujanje apetita pri bolnikih z aidsom (Pacher, Batkai in Kunos, 2006). Nedavne raziskave navajajo tudi, da naj bi kanabinoidi delovali antikancerogeno. To pomeni, da naj bi zavirali nekontrolirano rast rakavih celic preko apoptoze (celična smrt) ter zavirali tudi metastazo¹⁶ tumorja. Se pravi, kanabinoidi posedujejo protitumorsko aktivnost preko apoptoze, inhibirajo rast tumorskih celic in preprečujejo invazivnost in metastaziranje. Zanimivo je tudi, da kanabinoidi povečajo privzem citostatikov (protitumornega zdravila – Temozolomid) v tumorske celice glioblastoma (najagresivnejši možganski tumor). Poleg tega kanabinoidi ne povzročajo celične smrti zdravih astrocitov¹⁷ v neposredni bližini tumorja (Ferjan idr., 2015).

Celično smrt in zaviranje metastaze tumorja niso opazili samo pri eni vrsti raka, temveč pri rakah različnega izvora, kot so: gliom (možganski tumor), melanom (kožni rak), karcinom dojke, debelega črevesja, prostate, pljuč, karcinom jeter in limfomov (Caffarel, Andradas, Gómez, Guzmán in Sánchez, 2012).

Po drugi strani pa lahko marihuana pripomore k nastanku raka predvsem zaradi načina jemanja (kajenje), saj dim, ki ga posameznik inhalira med kajenjem, vsebuje podobne rakotvorne snovi kot tobak. Dalje, znano je tudi, da naj bi kanabinoidi delovali kot zaviralci imunskega sistema, kar pomeni, da lahko ogrozijo telesni protitumorski odziv, kar lahko

¹⁶ Metastaza oziroma zasevek označuje prenos rakavega tkiva iz primarnega mesta na oddaljene dele telesa.

¹⁷ Astroцитi so glialne celice zvezdaste oblike, ki so prisotne v možganih in hrbtnjači.

vodi do večje dovzetnosti za okužbe z različnimi patogeni (Pacher idr., 2006). Tak odziv so raziskovalci zabeležili pri raziskavah na živalih, pri ljudeh pa škodljiv vpliv na imunski odziv ni dokazan (Mele in Drevenšek, 2015).

9.3 Multipla skleroza

Multipla skleroza je kronična avtoimuna vnetna bolezen, ki prizadene centralni živčni sistem. Je bolezen bele snovi v možganih, ki zaradi izgube mielinske ovojnice ogroža prevajanje električnih impulzov v možganih. Bolezen je nepredvidljiva, njeni simptomi pa so različni in odvisni predvsem od tega, kje v možganih se demielinizacija in izguba aksonov pojavi. Simptomi so številni, obsegajo pa motnje vida, spastičnost, ataksijo, nevropatske bolečine, utrudljivost itd. (Pacher idr., 2006). Zdravljenje multiple skleroze je predvsem simptomatsko, saj natančnega vzroka za nastanek te bolezni še ne poznamo.

Raziskave o vplivu kanabinoidov na multiplo sklerozo dokazujejo, da kanabinoidni agonisti receptorjev CB₁ in CB₂ pomembno zmanjšajo vnetje ter s tem zaščitijo nevrone v možganih in upočasnijo napredovanje bolezni (Ferjan idr., 2015). Klinična in osebna poročila bolnikov, ki trpijo za to boleznijo, dokazujejo, da kanabinoidi olajšujejo simptome, kot so spastičnost, depresija, utrujenost, inkontinenca in tresenje. Kanabinoidi naj bi tudi pripomogli k zmanjšanju simptomov in bolečine pri pacientih, ki so bili odporni na predhodno zdravljenje (Pertwee, 2002). Rezultati raziskav na živalih kažejo, da lahko kanabinoidi zavirajo napredovanje multiple skleroze, saj delujejo nevroprotektivno; to pomeni, da lahko poleg obvladovanja simptomov upočasnijo neurodegenerativne procese, ki so pripeljali do te bolezni (Lago, Martet, Cabranes, Ramos in Ruiz, 2012).

Poleg omenjenih terapevtskih potencialov imajo učinki marihuane pozitiven vpliv tudi na nekatere druge bolezni in stanja. Terapevtski učinek se je pokazal pri lažšanju težav z mehurjem in odvajanjem vode pri multipli sklerozi, olajša tike pri Tourettovem sindromu ter diskinezijo pri Parkinsonovi bolezni.

Dokazano je, da kanabinoidi delujejo tudi nevroprotektivno, kar pomeni, da ščitijo nevrone pred škodljivimi dejavniki, kot so oksidativne poškodbe, glutaminično spodbujanje in ishemije. Terapevtski potencial imajo tudi antagonisti kanabinoidnih receptorjev, ki so v laboratorijskih raziskavah pokazali protitumorsko delovanje, kot so apoptoza tumorskih celic, zaviranje karcinogeneze in zmanjšano vnetje (Mele in Drevenšek, 2015).

Pozitivni učinki so bili zabeleženi tudi pri vzpodbujanju apetita pri pacientih z aidsom in z anoreksijo, pri Alzheimerjevi bolezni ter pri bolnikih s tumorjem. Posebej pozitivne učinke imajo kanabinoidi na kronične nevropatske bolečine in bolečine pri multipli sklerozi

(Grotenhermen in Müller-Vahl, 2012). Veliko poročil in študij priča o širokem spektru pozitivnih učinkov kanabinoidov, vendar je za dokončne sklepe in dokaze potrebno oblikovati večje kontrolirane raziskave, ki lahko potrdijo njihov vpliv na različna bolezenska stanja. Poleg tega je pri terapevtski uporabi marihuane pomembno opozoriti na morebitne stranske učinke, ki jih ima lahko le-ta na posameznika. Pri tem so posebej pomembni dolgoročni učinki na kognitivne funkcije, posebej pri otrocih in mladostnikih (Grotenhermen in Müller-Vahl, 2012).

10 ZAKLJUČEK

Rekreativna uporaba marihuane je v Sloveniji zelo razširjena, zato je pomembno, da njeni uporabniki, starši in predvsem mladostniki poznajo njene učinke ter dolgoročne posledice za človeški organizem. Poleg njenih splošnih učinkov je bil namen moje zaključne naloge opisati predvsem učinke in tveganja, ki se pojavijo ob uporabi marihuane v adolescenci, saj postaja le-ta vedno bolj dostopna, najstniki pa o njeni uporabi in posledicah niso pravilno informirani.

Želela sem predstaviti tudi učinke in posledice pitja alkohola, ki v Sloveniji predstavlja velik problem za javno zdravje in zdravje posameznikov. Alkohol je v Sloveniji legalna droga in je nepogrešljiv del družabnega življenja, kar pomeni, da je pri nas pitje alkohola nekaj povsem čisto običajnega, celo zaželenega. Posebej zaskrbljujoče so njegove dolgoročne posledice, ki ne vplivajo samo na počutje in telo, temveč tudi na širšo družbo. Že sama statistika je zaskrbljujoča, saj se Slovenija uvršča v sam vrh na lestvici zaužitega alkohola in bolezni, povezanih z alkoholizmom.

V zaključni nalogi sem iz objektivnega zornega kota predstavila izbrano tematiko, saj ima uporaba marihuane v družbi še vedno negativen pečat, ki temelji na različnih anekdotah, izkušnjah drugih, in ne na preverjenih informacijah. Med drugim pa je uporaba alkohola prisotna skoraj pri vsakem skupinskem dogodku, prazniku, celo kulturi, posledice pa so uničujoče za človeško telo. Pri posledicah uporabe alkohola ni pomembna samo količina zaužite snovi, temveč tudi drugi dejavniki, kot je na primer genetska predispozicija. Ravno zaradi genetske nagnjenosti imajo določeni posamezniki večja tveganja za razvoj nekaterih duševnih motenj ali razvoj odvisnosti od določene droge.

Posledice uporabe alkohola in marihuane se med seboj razlikujejo v več aspektih. Kronična uporaba alkohola oslabi imunski sistem, tako da se telo slabše brani pred raznimi virusi in bakterijami, poškoduje živčne celice, kar lahko privede do različnih bolezni, oslabi delovanje jeter, poškoduje pljuča in poveča možnost za nastanek raka na prsni, danki, jetrih in debelem črevesju. Na drugi strani pa lahko kronična uporaba marihuane poveča možnost za nastanek pljučnega raka, predvsem zaradi načina uporabe. Prav tako vpliva na pozornost, spomin in kognitivne sposobnosti, ki pa naj bi bilo mogoče z daljšim obdobjem abstinence izboljšati.

Izpostaviti velja tudi njuno različno delovanje na človeško telo; posledice kronične uporabe alkohola se sprva začnejo poznati predvsem na fizičnem zdravju, šele nato sledijo psihične motnje, kot so depresija, tesnoba, alkoholna ljubosumnostna blodnjavost, spominske motnje, alkoholna psihotična blodnjavost ter tudi samomorilnost. Kronična uporaba marihuane pa lahko vpliva na duševno zdravje, predvsem pri posameznikih, ki imajo dedno

genetsko nagnjenost za razvoj psihičnih bolezni, kot je npr. shizofrenija. Njen vpliv na fizično zdravje se kaže predvsem pri znakih odtegnitvenega sindroma in tveganju za razvoj raka na pljučih.

Ena izmed skupnih značilnosti, ki se pojavi pri kronični uporabi obeh snovi, je pojav nezainteresiranosti za določena opravila. Ko se pri posamezniku razvije odvisnost od alkohola, se pojavijo škodljive posledice, ki so opazne na fizičnem zdravju, hkrati pa posameznik zanemarja obveznosti, aktivnosti in tudi odnose. Na podoben način se pri odvisnosti od marihuane pojavi poslabšana socialna aktivnost, obremenjenost z uporabo le-te in zmanjšan interes za hobije. Dalje, vožnja pod vplivom ene ali druge snovi tudi poveča tveganje za nastanek prometne nesreče, ta pa se še poveča pri sočasnem jemanju alkohola in marihuane. Skupna lastnost uporabe obeh snovi je tudi ta, da uživanje ene ali druge med obdobjem adolescence močno vpliva na duševno zdravje in razvoj možganov.

Marihuana je kot rastlina in kot psihoaktivna droga zelo zanimiva, predvsem zaradi njene raznolike uporabe. Tudi danes se marihuana uporablja za različne namene, po odkritju kanabinoidov in endogenega kanabinoidnega sistema pa se je zanimanje za medicinsko uporabo še povečalo. Njen medicinski potencial se še vedno raziskuje, obstaja pa veliko študij in osebnih anekdot, ki pričajo o njenih pozitivnih učinkih na lajšanje simptomov različnih bolezni. Legalizacija medicinske konoplje postaja v svetu vse bolj razširjena, s čimer se bo povečalo tudi raziskovanje njenih zdravilnih učinkov. Pri tem je pomembno tudi raziskovanje na genetskem nivoju, ugotavljanje kakšen pomen ima na epigenetske mehanizme ter ostale morebitne procese, ki vplivajo na poseganje po drogah, odvisnost in s tem povezane bolezni.

11 LITERATURA IN VIRI

- Agrawal, A. in Lynskey, M. T. (2009). Candidate genes for cannabis use disorders: findings, challenges and directions. *Addiction*, 104(4), 518-532. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02504.x
- Alcohol Advisory Council, 2012. Alcohol – the Body & Health Effects A brief overview. Pridobljeno decembra 2016 iz: <http://www.hpa.org.nz/sites/default/files/documents/HealthEffects.pdf>
- Altman, B. R., Flockhart, D. in Goldstein, B. D. (2011). *Principles of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. New York: Cambridge University Press.
- Amar, B. M. (2006). Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology* 105(1-2), 1–25. doi: :10.1016/j.jep.2006.02.001
- Attaiaa, A. L., Beck, F., Richard, J. B., Marimoutou, C. in Mayet, A. (2016). Relationships between substance initiation sequence and further substance use: A French nationwide retrospective study. *Addictive Behaviors*, 57, 1-5. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.01.009
- Bava, S., Jacobus, J., Thayer, E. R. in Tapert, F. S. (2013). Longitudinal Changes in White Matter Integrity Among Adolescent Substance Users. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37(1), 181-189. doi: :10.1111/j.1530-0277.2012.01920.x.
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R., Crippa, A. J. in Zuardi, A. W. (2011). Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Current Drug Safety*, 6(4), 237-249.
- Berman, M. O. in Marinkovic, K. (2003). Alcohol: Effects on Neurobehavioral Functions and the Brain. *Neuropsychology Review* 17(3), 239-257. doi: 10.1007/s11065-007-9038-6
- Budney, A. J. in Stanger, C. (2012). *Cannabis Use and Misuse*. Pridobljeno novembra 2016 iz: <http://iacapap.org/wp-content/uploads/G.2-CANNABIS-072012.pdf>
- Caffarel, M. M., Andradas, C., Gómez, E. P., Guzmán, M. in Sánchez, C. (2012). Cannabinoids: A new hope for breast cancer therapy?. *Cancer treatment reviews*, 38(7), 911-918. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.06.005>

Caspi, A. in Moffitt, E. T. (2006). Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(7), 583-590. doi: 10.1038/nrn1925

Chadwick, B., Miller, L., M., Hurd, Y., L. (2013). Cannabis use during adolescent development: susceptibility to psychiatric illness. *Frontiers in Psychiatry*, 4(129), 1-8. doi: 10.3389/fpsy.2013.00129

Copeland, J., Rooke, S. in Swift, W. (2013). Changes in Cannabis Use Among Young People. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(4), 325-329.

Crews, F., He, J. in Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 86(2), 189-199.

Červek, A. J. (2015). Konoplja – nevarna droga ali čudežno zdravilo?. *Zdravniški vestnik*, 84(6), 409-412.

Domínguez, A. L. (2004). Cannabis and Psychiatric Pathology: An Update. *The Journal of Applied Research*, 4(1), 164 – 172.

ElSohly, A. M. (2007). *Marijuana and the Cannabinoids*. Oxford, MS: Humana Press

Esch, T. in Stefano, B. G. (2004). The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuroendocrinology Letters*, 25(4), 235-251.

Fergusson D. in Boden J. (2011). Cannabis use in adolescence. V P. Gluckman in H. Haynes (ur.), *Improving the Transition: Reducing Social and Psychological Morbidity During Adolescence* (str. 257-271). Auckland: Office of the Prime Minister's Science Advisory Committee

Ferjan, I., Kržan, M., Lipnik-Štangelj, M., Žiberna, L., Stanovnik, L. in Černe, K. (2015). Farmakologija kanabinoidov. *Zdravniški vestnik*, 84(6), 456-471.

Gable, R. S. (2006). The Toxicity of Recreational Drugs. *American Scientist*, 94(3), 206-209. doi: 10.1511/2006.3.206

George, T. in Vaccarino, F. (ur.). (2015). *Substance abuse in Canada: The Effects of Cannabis Use during Adolescence*. Pridobljeno oktobra 2016 iz:

<http://www.ccsa.ca/Resource%20Library/CCSA-Effects-of-Cannabis-Use-during-Adolescence-Report-2015-en.pdf>

- Grinspoon, L. in Bakalar, J. B. (1993). *Marijuana, the forbidden medicine*. New York: Yale University.
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Journal of Cannabis Therapeutics*, 42(4), 327-360.
- Grotenhermen, F. (2004). Clinical Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Journal of Cannabis Therapeutics*, 4(1), 29-87.
- Grotenhermen, F. (2004a). Pharmacology of Cannabinoids. *Neuroendocrinology Letters*, 25(1-2), 14-23.
- Grotenhermen, F. (2006). Cannabinoids and the Endocannabinoid System. *The Journal of the International Association for Cannabinoid Medicines*, 1(1), 10-14.
- Grotenhermen, F. in Müller-Vahl, K. (2012). The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. *Deutsches Ärzteblatt International journal*, 109(29-30), 495-501. doi: 10.3238/arztebl.2012.0495
- Jacobus, J. in Tapert, F. S. (2013). Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9(2013), 703-721. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185610
- Jaques, C. S. (2014). Cannabis, the pregnant woman and her child: weeding out the myths. *Journal of Perinatology*, 34, 417 – 424. doi: 10.1038/jp.2013.180
- Karila, L., Roux, P., Rolland, B., Benyamina, A., Reynaud, M., Aubin, H. J. in Lançon, C. (2014). Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use: A Review. *Current Pharmaceutical Design*, 20(0), 1-7.
- Kosten, T. R., Rounsaville, B. J., Babor, T. F., Spitzer, R. L. in Williams, J. B. (1987). Substance-use disorders in DSM-III-R. Evidence for the dependence syndrome across different psychoactive substances. *British Journal of Psychiatry* 151(6), 834-843. doi: 10.1192/bjp.151.6.834

- Kržan, M. (2006). Farmakologija etanola in njegov vpliv na zmožnost za delo. *Delo in varnost*, 3(51), 16-18. Pridobljeno novembra 2016 iz: <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-I0OU3O88>
- Lago, E., Martet, M. M., Ramos, J. J. in Ruiz, F. J. (2012). Cannabinoids ameliorate disease progression in a model of multiple sclerosis in mice, acting preferentially through CB(1) receptor-mediated anti-inflammatory effects. *Neuropharmacology*, 62(7), 2299-2308. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.01.030.
- Lupica, C. R., Riegel, A. C. in Hoffman, A. F. (2004). Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits. *British Journal of Pharmacology*, 143(2), 227–234. doi: 10.1038/sj.bjp.0705931
- Lužnik, I. A., Kaučič, B. M., Tazery, S. H. (ur). (2010). *Sindrom odvisnosti od alkohola – diagnostični in terapevtski vidiki*. Jesenice: Visoka šola za zdravstveno nego.
- Malek, A. (2010). *Morfološke in nekatere gospodarsko pomembne lastnosti navadne konoplje (Cannabis sativa L.)* (Diplomsko delo). Biotehniška fakulteta: Ljubljana.
- Mele, T. in Drevenšek, G. (2015). Nove indikacije in razvoj zdravil na osnovi konoplje. *Medicinski razgledi*, 54(2), 191-209.
- Ministrstvo za zdravje, Urad za droge. (2005). *Marihuana: Dejstva, ki bi jih morali poznati starši*. Pridobljeno novembra 2016 iz: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_09/Marihuana_dejstva.pdf
- Morris, S. L. in Wagner, E. F. (b.d.). *Adolescent Substance Use: Developmental Considerations*. Pridobljeno decembra 2016 iz: <http://www.yodaa.org.au/sites/default/files/Adolescent%20development%20issues%20in%20AOD.pdf>
- Može, A. (2002). *Odvisnost od alkohola*. Idrija: Založba Bogataj.
- NIDA (2014). *Principles of Adolescent Substance Use Disorder Treatment: A Research-Based Guide*. Pridobljeno novembra iz: <https://www.drugabuse.gov/publications/principles-adolescent-substance-use-disorder-treatment-research-based-guide>

- Nielsen, A. D., Utrankar, A., Reyes A. J., Simons D.D., Kosten, R.T.(2012). Epigenetics of drug abuse: predisposition or response. *The Pharmacogenomics Journal*, 13(10), 1149-1160. doi: 10.2217/pgs.12.94
- Nutt, D. J., King, A. L. in Philips, D. L. (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*, 376(9752), 1558–1565. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6)
- Parsons, L. H. in Hurd L. Y. (2015). Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 579-594. doi: 10.1038/nrn4004
- Pacher, P., Batkai, S. in Kunos, G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 58(3), 389-462. doi: 10.1124/pr.58.3.2
- Pertwee, R. G. (2002). Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*, 95, 165-174.
- Pišljarič, M. (1999). *Odvisnost od alkohola in urgentna stanja*. Pridobljeno novembra 2016 iz: <http://docplayer.net/20999860-Odvisnost-od-alkohola-in-urgentna-stanja.html>
- Rao, P. S., Bell, L. R., Engleman, A. E. in Sari, Y. (2015). Targeting glutamate uptake to treat alcohol use disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 9(23), 1-11. doi: 10.3389/fnins.2015.00144
- Sharma, P., Murthy, P. in Bharath, M. S. (2012). Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iranian Journal of Psychiatry*, 7(4), 149-156.
- Sirven, J. I. in Shafer, P. O. (2015). *Medical marijuana and epilepsy*. Pridobljeno decembra 2016 iz: <http://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/other-treatment-approaches/medical-marijuana-and-epilepsy>
- Szutorisz, H. in Hurd L. Y. (2015). Epigenetic Effects of Cannabis Exposure. *Biological Psychiatry*, 79(7), 586-594. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.09.014
- Študentska organizacija Univerze v Ljubljani. (2014). *Razgalimo konopljo*. Pridobljeno septembra 2016 iz: www.marihuanamars.si/wp-content/uploads/2015/03/Razgalimo_konopljo.docx

- Thomas, K. L. (2006). Plot against pot. *Nature Medicine* 12, 281-283. doi:10.1038/nm0306-281
- Tivadar, S. (2016). *Biološke determinante antisocialnega vedenja kot prediktor za kriminal* (Diplomsko delo). Fakulteta za matematiko naravoslovje in informacijske tehnologije: Koper.
- Tomori, M. in Ziherl, S. (1999). *Psihijatrija*. Ljubljana: Litterapicta, Medicinska fakulteta
- Trifkovič, K. Č. (2014). *Kakovost življenja, socialna vključenost in odvisnost od alkohola* (Doktorska disertacija). Pedagoška fakulteta, Ljubljana.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2011). *Synthetic cannabinoids in herbal products*. Pridobljeno novembra 2016 iz: https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf
- Volkow, D. N., Fowler, J. S., Wang, G. J., Swanson, J. M. in Telang, F. (2007). Dopamine in Drug Abuse and Addiction: Results of Imaging Studies and Treatment Implications. *Archives of neurology*, 64(11), 1575-1579.
- Zalta, A., Kralj, A., Zorc, J., Lenarčič, B., Medarič, Z. in Simčič, B. (2008). Zloraba alkohola med slovensko mladino. *Glasnik ZRS Koper*, 14(1-2). Pridobljeno decembra 2016 iz: <http://csg.zrs.upr.si/media/uploads/files/Mladi%20in%20alkohol%20v%20Sloveniji.pdf>
- Zhang Y. in Reinberg D. (2001). Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. *Genes & Development*, 15(18), 2343-2360. doi: 10.1101/gad.927301
- Zorko, M., Hočevar, T., Grum, A. T., Petrič, V. K., Krnel, S. R., Lovrečič, M., Lovrečič, B. (ur). (2014). *Alkohol v Sloveniji*. Ljubljana, Nacionalni inštitut za javno zdravje.
- Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(2), 153-157. doi: /S1516-44462006000200015
- Židanik, M. (2007). *Sindrom odvisnosti od alkohola : priročnik za ljudi, ki so od alkohola odvisni, za ljudi, ki so na poti v odvisnost, ter njihove svoje in prijatelje*. Maribor: Dispanzer za zdravljenje alkoholizma in drugih odvisnosti.

Waller, A. P. (2015). *Clearing the Smoke on Cannabis; Maternal Cannabis Use during Pregnancy – An Update*. Pridobljeno novembra 2016 iz:
<http://www.ccsa.ca/eng/Pages/default.aspx>

Wheelock, B. B. (2002). *Physiological and Psychological Effects of Cannabis : Review of The Research Findings*. Pridobljeno novembra 2016 iz:
<http://www.parl.gc.ca/Content/SEN/Committee/371/ille/library/wheelock-e.pdf>