

DERLEME | REVIEW

Kannabinoidlerin Öğrenme ve Bellek İşlevleri Üzerindeki Akut ve Kronik Etkileri

Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Learning and Memory Functions

Burcu Alkan¹, Tefik Alıcı¹

1. Bursa Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, Bursa, Türkiye

ABSTRACT

Cannabinoids have been associated with a wide range of pharmacological effects, some of which have potential therapeutic benefit while others result in negative outcomes, such as dependence and impaired cognition. The most robust finding with respect to cognition is a deficit in working or short-term memory, which is a function requiring an intact hippocampus and prefrontal cortex, two brain regions richly expressing CB1 receptors. Starting with the discovery of an endogenous brain cannabinoid system with specific receptors, and their endogenous ligands and through the use of the tools such as specific CB1 receptor antagonist, and various transgenic models, considerable advances have been made in understanding the mechanisms underlying the effects of cannabinoids on memory. In studies that excluded the acute cannabis intoxication, chronic cannabis users' poor performance on verbal learning and memory tasks reflect the potential chronic negative effect of cannabinoids on learning and memory functions. Studies indicate the potential permanent side effects of cannabis use, especially during adolescence. The aim of this article is to review the current findings about the nature, size and reversibility of acute and chronic effects of cannabinoids on learning and memory functions and to discuss its relation with substance use characteristics.

Keywords: Cannabinoids, verbal learning, short term memory, working memory, addiction.

ÖZ

Kannabinoidler klinik amaçlı kullanımlarının yanı sıra bilişsel işlevler üzerinde bozucu etki yaratmakta ve bağımlılık yapıcı potansiyelleriyle bilinmektedir. Kannabinoidlerin bilişsel işlevler üzerindeki en belirgin ve tutarlı negatif etkisi kısa süreli bellek veya çalışma belleği alanlarında görülmektedir. Bellek işlevlerinden sorumlu olan hipokampus ve prefrontal korteks gibi alanların her ikisi de CB1 reseptörleri açısından zengin alanlardır. Özgül kannabinoid reseptörlerinin, bu reseptörlere bağlanan endojen ligandların ve seçici CB1 reseptör antagonisti ile transgenik modellerin sağladığı olanaklarla kannabinoidlerin öğrenme ve bellek işlevleri üzerindeki bozucu etkilerinin altında yatan nöral mekanizma konusunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Akut madde intoksikasyonunun dışlandığı çalışmalarda ise kronik esrar kullanıcılarının sözel öğrenme ve bellek görevlerinde düşük performans göstermesi, kannabinoidlerin öğrenme ve bellek işlevleri üzerindeki potansiyel kronik negatif etkisini yansıtmaktadır. Çalışmalar özellikle ergenlik döneminde esrar kullanımının potansiyel kalıcı yan etkilerine işaret etmektedir. Bu makalenin amacı, kannabinoidlerin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerindeki hem akut hem de kronik etkisinin doğasını mevcut insan ve hayvan çalışmaları kapsamında olabildiğince kapsamlı bir şekilde incelemektir.

Anahtar kelimeler: Kannabinoid, sözel öğrenme, kısa süreli bellek, çalışma belleği, bağımlılık.

Correspondence / Yazışma Adresi: Burcu Alkan, Bursa Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, Bursa, Türkiye

E-mail: burcualkan@uludag.edu.tr

Received /Gönderilme tarihi: 21.10.2018 Accepted /Kabul tarihi: 10.11.2018

GİRİŞ

Esrar (kannabis), eski çağlardan beri bilinen ve tekrarlı kullanımı bağımlılıkla sonuçlanan bir maddedir. Yasa dışı maddeler arasında kullanım yaygınlığı ile ilk sırada yer alan esrar, dünyada yaklaşık 183 milyon kişi tarafından kullanılmaktadır (1). Bu yaygınlığının altında görece olarak zararsız, "hafif" bir madde olarak algılanması; bilişsel ve fizyolojik yan etkileri ile bağımlılık yapıcı potansiyelinin göz ardı edilmesi yatmaktadır.

Kannabis keyif verici kullanımı dışında, içerdiği bileşenlerin (kannabinoidlerin) potansiyel terapötik kullanımları açısından da araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır. Kemoterapi kaynaklı mide bulantısı/kusma problemleri, kronik ağrılar, spastisiteler, HIV/AIDS hastalıklarındaki iştah sorunları, glokom, uyku bozuklukları, anksiyete bozuklukları, psikoz ve Tourette sendromu kannabinoidlerin klinik amaçlı kullanıldığı durumlar arasındadır (2). Kannabinoidlerin klinik amaçlı kullanımı ve dünyada esrar kullanımının yasallaştırılması yönünde giderek artan girişimler, esrarın potansiyel zararlı etkilerine dair algılanan riski azaltmaktadır. Araştırmacılar esrar kullanımının, öğrenme, bellek, dikkat, yönetici işlevler, inhibisyon, karar verme, planlama, problem çözme, tepki süresi ve psikomotor işlevsellik üzerinde uzun dönemde yarattığı hasarın doğasını ve boyutunu belirlemeye çalışmaktadır. Esrar kullanımının mental sağlık üzerindeki etkisini bilmek, hem bağımlılık tedavilerinde kişinin bilişsel işlevsellik düzeyinin rol oynaması hem de kannabinoidlerin klinikte doğru yer ve zamanda kullanılması açısından önem taşımaktadır.

Bu makalede ilk olarak kannabinoidlerin farmakolojik etkileri ele alınacak, sonrasında esrarın hem akut intoksikasyon sırasında hem de kronik kullanım sonucunda öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde yarattığı etkinin doğasına ilişkin hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bulgular olabildiğince kapsamlı bir şekilde değerlendirilecektir. Etkinin spesifik olarak hangi bellek işlevlerinde görüldüğü, kalıcılığı, büyüklüğü, esrar kullanımının sonlandırılmasıyla birlikte geriye döndürülebilir bir doğası olup olmadığı ve kullanım özellikleriyle ilişkili parametrelerin ne düzeyde belirleyici olduğu (örn., frekans, süre, miktar, başlama yaşı) gibi sorular mevcut bulgular ışığında cevaplandırılmaya çalışılacaktır.

KANNABİNOİDLERİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Kannabis bitkisi 104'ü kannabinoid olmak üzere, farklı kimyasal sınıflardan 546 farklı bileşen içermektedir (3). Bu bileşenler arasında Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) kannabisin fizyolojik ve psikolojik etkilerinden sorumlu temel psikoaktif bileşendir (4). Kannabidiol (CBD) ise psikoaktif olmayan ve anti-inflamatuar özelliği ile bilinen diğer önemli kannabinoiddir (5). Genellikle Δ^9 -THC ile kannabidiol birbirine karşıt etkiler göstermektedir. Örneğin Δ^9 -THC akut olarak öğrenmeye zarar verip, anksiyete artışına ve psikoz benzeri etkilere yol açarken; kannabidiol öğrenme performansını artırmakta, anti-psikotik ve anksiyolitik etkiler yaratmaktadır (6). Bu nedenle kannabisin türü Δ^9 -THC/CBD oranına bağlı olarak nasıl bir etki yaratacağı üzerinde belirleyicidir.

Erken dönem araştırmalarda Δ^9 – THC'nin yüksek derecede lipofilik bir özelliğe sahip olması nedeniyle, etkisini hücre zarının geçirgenliğinde yarattığı özgül olmayan değişimler aracılığıyla gösterdiği düşünülmüştür (7). Sonrasında kannabinoidlerin nöroblastoma hücre membranında adenilat siklas aktivitesini inhibe ettiğini gösteren bulgular, G proteinine bağlı spesifik bir reseptörün varlığına işaret etmiştir (8,9). Radyoligand bağlanma çalışmalarında afinitesi Δ^9 – THC'den daha yüksek sentetik bir kannabinoidin (CP55, 940) kullanılması ile birlikte beyinde ilk kez spesifik bir kannabinoid reseptörü olduğu saptanmış (10) ve bu reseptörü kodlayan gen klonlanmıştır (11). Sonrasında dalak, timüs gibi immün dokularda yer alan ve CB2 reseptörü olarak adlandırılan başka bir G proteinine bağlı kannabinoid reseptörü daha olduğu bulunmuştur (12). Her ne kadar CB2 reseptörlerinin periferik dokularla sınırlı olmayıp beyinde de bulunduğu gösterilmiş olsa da (13), nöral CB2 reseptörlerinin rolü hakkında bilinenler oldukça sınırlıdır.

Kannabinoid reseptörleri, bu reseptörlere bağlanan anandamid (AEA), 2-araşidonil gliserol (2-AG) gibi endojen ligandlar (endokannabinoid) ve onların sentezi ile parçalanmasından sorumlu enzimler (örn., FAAH, MAGL) birlikte endokannabinoid sistemi oluşturmaktadır. Endokannabinoid sistem anksiyete, depresyon, ödül, öğrenme, bellek ve nörogenez gibi fonksiyonlarla ilişkilidir (5). Hem endojen hem de ekzojen kannabinoidler etkilerini, çoğunlukla presinaptik uçlarda yer alan CB1 reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla, uyarıcı veya ketleyici pek çok nörotransmitterin (örn., glutamat, GABA) salınımını inhibe ederek gerçekleştirmektedir (14). Bu reseptörler en fazla bazal ganglia (substantia nigra, pars reticulata ve globus pallidus), hipokampus, serebellum ve kortekste bulunmaktadır (15,16).

Δ 9-THC ve sentetik analoglarının öğrenme ve belleğin çeşitli yönleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu eskiden beri bilinmektedir. Hipokampus başta olmak üzere, prefrontal korteks, amigdala gibi bellek ilişkili alanlarda yoğun bulunan CB1 reseptörler, kannabinoidlerin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerindeki negatif etkilerinden sorumludur (17). Hipokampusteki CB1 reseptörler, hem ketleyici GABA_Aerjik hem de uyarıcı glutamaterjik uçlarda bulunmaktadır (18,19). Bu reseptörlerin kannabinoid kaynaklı aktivasyonu ile her iki nörotransmitterin salınımında düşüş ve sonucunda uyarıcı ve/veya ketleyici nöroiletimde bozulma ortaya çıkmaktadır (17). Örneğin kannabinoid uygulaması nöral ağlardaki senkronik aktiviteye zarar vermekte ve paralelinde öğrenme ve bellek performansında bozulma gerçekleşmektedir (20-22). Benzer şekilde kannabinoidler öğrenme ve belleğin hücresele modeli olarak görülen LTP (Long-Term Potentiation) gibi sinaptik plastisite formlarının oluşumuna zarar vermektedir (23-25). Bazı araştırmacılar ise kolinerjik ve kannabinoid sistem arasındaki etkileşimi ön planda tutarak, kannabinoidlerin öğrenme ve bellek işlevleri üzerindeki negatif etkisini prefrontal korteks, hipokampus gibi alanlardaki asetilkolin inhibisyonu ile açıklamaktadır (26,27). Araştırmacılar buna kanıt olarak kannabinoid öncesinde verilen rivastigminin (kolinesteraz inhibitörü), kannabinoid kaynaklı bellek hasarını ortadan kaldırmasını göstermektedir. Diğer taraftan kannabinoidlerin bellek bozucu etkisini prefrontal alanda yarattıkları dopamin disfonksiyonu ile açıklayan araştırmacılar da bulunmaktadır (28-30). Özetle kannabinoidler öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde CB1 reseptörleri aracılığıyla GABA, glutamat, asetilkolin ve dopamin salınımında düşüş yaratarak etkili olmaktadır. Bu konuda en doğrudan kanıt CB1 reseptör antagonistleri (örn., rimonabant) ile kannabinoid kaynaklı bellek bozucu etkinin bloklanabilmesi ve CB1 reseptörlerinden yoksun hayvanlarda (knock-out) bu etkinin görülmemesidir (31,32).

KANNABİNOİDLERİN ÖĞRENME VE BELLEK İŞLEVLERİ ÜZERİNDEKİ AKUT ETKİSİ

Hayvan Çalışmaları

Δ 9-THC ve sentetik kannabinoid reseptör agonistlerinin (örn., WIN55, 212-2; HU-210; CP55, 940) öğrenme ve belleğin çeşitli yönleri üzerinde yarattığı olumsuz etki hayvan çalışmalarında sıklıkla tekrarlanan güvenilir bir bulgudur. Bulguların çoğu kannabinoidlerin önceden öğrenilmiş bilginin geri getirilmesini etkilemezken (uzun süreli veya referans bellek), kısa süreli bellek veya çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlara zarar verdiğine işaret etmektedir. Çalışma belleği, denemeden denemeye değişen yeni bilgileri tanımak ve tepki vermek için gerekli olan süreçlerdir ve bu süreçler dikkat etme, bağlantı kurma, kodlama ve geri getirme gibi fonksiyonlar sayesinde gerçekleşmektedir. Çalışma belleği spesifik tek bir denemeye özgü bilginin bir sonraki denemede kullanımını içerirken (denemeye özgü bilgi), referans bellek tüm denemeler boyunca tekrar eden bilginin görev boyunca kullanımını içermektedir (göreve özgü bilgi).

Örneğe Gecikmeli Eşleştirme (ÖGE) (delayed match-to-sample), hayvanlarda bellek mekanizmalarının çalışılmasında sık kullanılan yöntemler arasındadır. Bu işlemde önce deneğe örnek bir uyarıcı sunulup, bu uyarıcı ile ilişkili bir tepkiyi vermesi öğretilmektedir (örn., kola

basma). Sonra uyarıcı bir süreliğine ortadan kaldırılmakta (bekleme süresi) ve bu sürenin sonunda bir ya da birkaç uyarıcı ile aynı anda sunulmaktadır. Deneğin seçenekler arasından örnek uyarıcıyı tanıyıp, ilk aşamadaki tepkiyi vermesi bellek göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda tek bir $\Delta 9$ -THC veya WIN55, 212-2 uygulaması sonrasında, sıçanların doza ve bekleme süresine bağlı olarak daha fazla sayıda hata yaptıkları bulunmuştur (33,34). Bu hayvanların kısa bekleme sürelerinde kontrol grubuyla eş düzeyde performans göstermesi, madde kaynaklı genel performans düşüşünün olmadığını, aksine spesifik olarak kısa süreli bellek süreçlerinin etkilendiğini göstermektedir.

ÖGE işleminden farklı olarak operant koşullama gerektirmeyen tanıma görevlerinde ise sıçanların doğuştan gelen yeni nesnelere keşfetme eğilimlerinden yararlanılmaktadır. İlk önce sıçanlara keşfetmeleri için kısa bir süreliğine bir nesne sunulmakta ve belirli bir bekleme süresi boyunca bu nesne ortadan kaldırılmaktadır. Sonrasında bu nesne yeni bir nesneyle bir arada sunulmakta ve hayvanın yeni nesneyle daha fazla ilgilenmesi bellek göstergesi kabul edilmektedir. Mevcut çalışmalarda kannabinoid uygulaması sonrasında sıçanların yeni ve eski nesneyi ayırt edemediği, ikisiyle eş düzeyde ilgilendiği bulunmuştur (35). Aynı çalışmalarda mevcut etkinin nesne yerine başka bir sıçanın kullanıldığı ve tanıma belleğinin koku ipuçlarıyla inşa edildiği durumda da geçerli olduğu görülmüştür (35).

Kannabinoid etkisinin araştırılmasında kullanılan diğer öğrenme ve bellek modelleri daha çok uzamsal öğrenme fonksiyonlarıyla ilgilidir. Örneğin T-labirentlerinde hayvanın girdiği labirent kolunu belirli bir bekleme süresi boyunca zihninde tutup, bu sürenin sonunda diğer kola girme gerekliliğini yerine getirmesi bir çalışma belleği göstergesidir. Kannabinoidlerin çalışma belleği üzerindeki etkisini doğrulayacak şekilde, hayvanların $\Delta 9$ -THC etkisindeyken bir önceki denemede girdikleri kola tekrar girerek hatalı seçimlerde bulunduğu görülmüştür (22,29). Sekiz-kollu radyal labirentlerde ise sekiz koldan sadece bazılarında yem konulmakta ve hayvana tekrarlı denemeler ile hangi kollarda yiyecek olduğu öğretilmektedir. Belirli bir bekleme süresi sonrasında hayvanların sadece yem içeren kollara girip, diğer kolları denememesi bellek işlevidir. Bu çalışmalarda kannabinoid etkisi altındaki hayvanların yem bulunmayan yanlış kollara daha fazla girdikleri bulunmuştur (31,36).

Sık kullanılan bir başka uzamsal öğrenme modeli olan Morris'in Su Tankı labirentinde içi su dolu, daire şeklindeki büyük tankın birkaç santimetre altında saklı bir platform bulunmaktadır. Bu çalışmalarda tankın içine bırakılan hayvan, görsel ipuçlarından yola çıkarak platformun yerini öğrenmekte ve platforma giderek daha kısa sürede erişmektedir. Çalışmalarda, kannabinoid uygulaması sonrasında sıçanların platforma ulaşma sürelerinde anlamlı bir düşüş olmadığı görülmüştür (37). Aksine saklı olmayan, görülür bir platforma ulaşma hızlarının kontrol grubundan farklı olmaması, madde kaynaklı bir motor aktivite düşüşü olmadığını ve spesifik olarak bellek süreçlerinin etkilendiğini göstermektedir. Diğer araştırmacılar ise her oturumun ilk denemesinde platformun yerinin değiştirildiği çalışma belleği versiyonuyla, görev boyunca sabit tutulduğu referans bellek versiyonundaki performansları karşılaştırmış ve seçici olarak çalışma belleği performansının etkilendiğini bulmuştur (38).

Akut kannabinoid uygulamalarının kısa süreli bellek veya çalışma belleği üzerindeki etkileri geçicidir ve kullanılan göreve, doza, madde uygulama metoduna bağlı olarak belirli bir süre sonra normale dönmektedir. Ayrıca bu etkinin kannabinoidlerin analjezi, hipotermi ve motor etkilerinden daha düşük dozlarda ortaya çıkması, seçici bir bellek hasarını doğrulamaktadır. Diğer taraftan aşırı düşük dozda tek bir $\Delta 9$ -THC uygulamasından (0.001 mg/kg) belirli bir süre geçtikten sonra bile (örn., 3 hafta) hayvanların bellek görevlerinde düşük performans gösterdiğine ilişkin bulgular da mevcuttur (39).

İnsanlarda Akut İntoksikasyonun Etkisi

Katılımcılar-içi desen kullanılan çalışmalarda katılımcılar belirli aralıklarla (örn., 3 gün-2 hafta), çeşitli dozlarda $\Delta 9$ -THC ve plasebo uygulamasına maruz bırakılmakta ve her uygulama sonunda bellek performansları değerlendirilmektedir. Genellikle sözel öğrenme ve bellek paradigmalarnın kullanıldığı bu çalışmalarda katılımcılara bir kelime listesi sunulup, bu

kelimeleri hemen (anlık serbest hatırlama testi) ya da belirli bir süre sonrasında hatırlamaları (gecikmeli serbest hatırlama testi) veya yeni kelimeler arasından tanımları istenmektedir (tanıma testi). Mevcut bulgular oral dronabinol veya sigara formunda alınan ya da intravenöz uygulanan $\Delta 9$ -THC sonrasında katılımcıların anlık ve/veya gecikmeli kelime hatırlama performansının düştüğünü göstermektedir (40-43). Tanıma testlerinde ise genellikle distraktör kelimeleri bellek listesinde sınıflama yanlışlığında artışla kendisini gösteren bir etki söz konusudur (yanlış alarm sayısı) (44). Kelime listesine ek olarak okunan bir metinden belirli bir süre sonra hatırlananların da $\Delta 9$ -THC nedeniyle azaldığı gösterilmiştir (40).

Çalışma belleği açısından mekânsal n-geri, Sternberg tanıma testi, ileri/geri sayı uzamı ve örneğe gecikmeli eşleştirme görevlerinin kullanıldığı çalışmalarda, akut $\Delta 9$ -THC sonrasında katılımcıların performanslarının düştüğü gösterilmiştir (43-47). Bazı çalışmalarda ise doğru tepki sayısını kapsamayan, sadece tepki sürelerinde artışla kendisini gösteren sınırlı performans düşüşleri gözlenmiştir (27,41). Bulgulardaki tutarsızlığın kaynağı, bazı görevlerin çok fazla bilişsel kaynak gerektirmediği için potansiyel bozucu etkiyi ortaya çıkaracak düzeyde duyarlı olmamasıdır (tavan performans etkisi).

Mevcut bulguların aksine, akut $\Delta 9$ -THC'nin sözel hatırlama performansı üzerindeki bozucu etkisine dair kanıt edilemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (48,49). Bunun olası nedenlerinden biri, örneklemin esrar kullanım düzeyinin yüksek olması ve bu sebeple katılımcıların akut bellek etkisine tolerans geliştirmeleridir. Genellikle çalışmalarda etik kaygılar nedeniyle esrar kullanım geçmişi olan bireylerle çalışılmakta, ancak olası bir tolerans etkisini dışlamak için kullanım miktarı ve sıklığı düşük olan bireyler tercih edilmektedir (örn., ayda en fazla bir kez kullanan). Tolerans gelişimini doğrudan test eden bir çalışmada, madde kullanım geçmişi düşük ve yüksek olan iki grubun $\Delta 9$ -THC sonrasındaki sözel bellek performansları karşılaştırılmış ve esrar kullanım sıklığı fazla olan grubun $\Delta 9$ -THC'den daha az etkilendiği bulunmuştur (50). Bu bulgu esrar bağımlılarının akut bellek etkisine tolerans geliştirdiğini ve araştırmacıların örneklemin madde kullanım düzeyini dikkate alması gerektiğini göstermektedir. Ancak aynı çalışmada esrar kullanımı yüksek olan grubun plasebo uygulama sonrasındaki bellek performansının diğer gruptan daha düşük olduğunun bulunması, akut madde etkisinin ötesinde esrar kullanımının kalıcı, kronik bir etki yarattığını göstermektedir (50).

Akut bellek etkisi kullanılan kannabis türüne bağlı olarak değişmektedir. $\Delta 9$ -THC oranı yüksek, kannabidiol oranı düşük kannabisler özellikle zararlıdır. Örneğin $\Delta 9$ -THC öncesinde saf formda kannabidiol verilen kişilerin, gecikmeli sözel hatırlama performansında $\Delta 9$ -THC kaynaklı düşüş olmadığı bulunmuştur (47). Bir başka çalışmada akut bellek etkisi, katılımcıların kendi kullandıkları esrar üzerinden değerlendirilmiş ve kannabidiol oranı düşük olanların (%0.14), gecikmeli ve anlık metin hatırlama performansının diğer kullanıcılardan daha düşük olduğu bulunmuştur (51). Piyasada bulunan esrarın içerdiği $\Delta 9$ -THC'nin kannabidiol oranı son yıllarda 14 kattan, 80 kata çıkmıştır (3). Ayrıca çalışmalarda kullanılan $\Delta 9$ -THC oranı (örn., %4), piyasadaki esrarın $\Delta 9$ -THC oranından çok daha düşüktür (%12-15) (6). Bu tür veriler esrar kullanıcılarının günlük yaşamlarındaki bellek problemlerinin şiddet ve kapsam açısından mevcut laboratuvar bulgularının çok daha ötesinde olabileceğine işaret etmektedir.

Kısacası tek bir $\Delta 9$ -THC dozu bellek performansı üzerinde bozucu etki yaratmaktadır. Bu etkinin ne kadar sürdüğü konusunda çok fazla araştırma yapılmamakla birlikte, bir çalışmada oral yolla alınan $\Delta 9$ -THC sonrasında kelime listesi hatırlama performansının 6 saat sonra, metin hatırlama performansının ise 24 saat içinde normale döndüğü bulunmuştur (40). Genel olarak kullanılan bellek görevine, $\Delta 9$ -THC uygulama metoduna, doza, örneklemin madde kullanım geçmişine göre hem doğası hem de etki süresi farklılaşabilen geçici bir etki söz konusudur. Örneğin intravenöz veya inhalasyon metodu, oral ve sublingual tüketime göre daha çabuk ve kısa süreli bir etki ortaya çıkmaktadır (52). Mevcut etki hayvan çalışmalarında olduğu gibi sadece madde etkisindeyken öğrenilen bilgiler için geçerli olup (özellikle sözel bilgiler), kısa süreli bellek veya çalışma belleği ile sınırlıdır. Uzun süreli bellekteki anıların geri getirilmesini kapsamamaktadır.

KANNABİNOİDLERİN ÖĞRENME VE BELLEK İŞLEVLERİ ÜZERİNDEKİ KRONİK ETKİSİ

Esrar bağımlılarının en sık şikâyet ettikleri durumlardan biri günlük hayatlarında yaşadıkları bellek problemleridir. Son 20 yılda, düzenli esrar kullanımının akut etkinin ötesinde kalıcı bir öğrenme ve bellek hasarıyla sonuçlanıp sonuçlanmadığını araştıran çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kullanıcıların öğrenme ve bellek alanlarına ek olarak dikkat, tepki süresi, yönetici işlevler gibi diğer bilişsel alanlardaki performansları da değerlendirilmektedir. Meta-analiz çalışmalarına göre esrar kullanımı tüm bu bilişsel alanlar arasında en fazla öğrenme ve bellek performansını etkilemektedir. Örneğin 15 farklı çalışmanın bulgularından yola çıkılarak yapılan bir meta-analiz çalışmasında, esrar kullanan bireylerin sekiz farklı bilişsel alandan sadece öğrenme ($d=-.24$) ve unutma/geri getirme ($d=-.27$) alanlarında kontrol grubundan düşük performans gösterdiklerini bulmuştur (53). Başka bir meta-analiz çalışmasında yeni çalışmalar da dâhil edilerek (33 çalışma), öğrenme ($d=-.35$) ile unutma/geri getirme ($d=-.25$) alanlarında gözlenen negatif etki doğrulanmıştır (54). 88 çalışmayla 2016 yılında yapılan bir meta-analizde de esrar kullanan bireylerin genel bellek performansının anlamlı derecede daha düşük olduğu bulgusu elde edilmiştir ($d=-.27$) (55). Bu bulgular düzenli esrar kullanımının negatif etkilerine en duyarlı bilişsel alanın öğrenme ve bellek fonksiyonları olduğunu göstermektedir.

Mevcut bellek bozucu etki, akut etki çalışmalarında olduğu gibi sözel anlık ve gecikmeli hatırlama, sözel öğrenme, sözel tanıma, görsel tanıma gibi bellek boyutlarını kapsamaktadır (55). İlgili görevler sunulan materyalin öğrenilmesi, bir süre zihinde tutulup, sonrasında hatırlanmasını gerektiren geriye dönük ölçümlerdir (örn., Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Buschke Seçici Hatırlatma Testi). Bazı araştırmacılar ise günlük yaşamdaki bellek problemlerini daha iyi yansıtan ölçümler kullanmayı tercih etmektedir. Örneğin ileriye dönük bellek (prospective memory), gelecekte belirli bir zaman için hedeflenmiş bir eylemi gerçekleştirmeyi hatırlama süreci olarak tanımlanmaktadır (56). Bir ilacı belirli bir zamanda almayı veya bir randevuyu hatırlama örnek olarak verilebilir. Meta-analiz çalışmalarına göre esrar kullanımı, diğer bellek alanları arasında en fazla ileriye dönük bellek performansını etkilemektedir ($d=-.61$) (55). Örneğin öz-bildirimle dayalı ölçümlere göre esrar kullanıcıları günlük yaşamlarında daha fazla ileriye dönük bellek problemleri yaşamaktadır (57). Bu kişilerin laboratuvar ortamında sanal gerçeklik görevleriyle (örn., JAAM) ölçülen ileriye dönük bellek performansı da kontrol grubundan daha düşüktür (58,59). Bazı araştırmacılar ise bu etkinin ileriye dönük belleğin retrospektif bileşenindeki sorundan kaynaklandığını belirtmektedir (örn., markete gitmeyi hatırlama, ancak ne alacağını unutma) (60). Son yıllarda yapılan bu araştırmalar, ileriye dönük bellek hasarının da esrar kullanımından etkilenen bellek alanları arasına dâhil edilebileceğini göstermektedir.

Esrar kullanımının çalışma belleği üzerindeki etkisine ilişkin bulgular arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda esrar kullanıcılarının çalışma belleği performansının daha zayıf olduğu bulunurken (61,62); bazı çalışmalarda kontrol grubuyla eş düzeyde performans gösterdikleri bulunmuştur (63,64). Akut etki çalışmalarında olduğu gibi negatif etki kompleks görevlerde daha belirgindir. Araştırmacılar tavan performanslar nedeniyle gözlenmeyen performans farklılıklarının, görev sırasındaki beyin aktivasyon örüntülerinde ortaya çıktığını belirtmektedir. Bu örüntü genellikle kontrol grubundan farklı olarak ek beyin alanlarının da devreye sokulduğu, yayılmış, telafi edici bir aktivasyon şeklindedir (65,66). Bu durum katılımcıların görevin gerekliliklerini yerine getirmek için daha fazla bilişsel çaba harcamaları veya ek stratejilere başvurup, mevcut yetersizliklerini telafi etmeleri olarak yorumlanmaktadır.

Esrar Kullanımıyla İlişkili Parametrelerin Etkisi

Bireylerin esrar kullanım sıklığı ve ne kadar süredir kullandıkları bellek performansları üzerinde belirleyici değişkenler arasındadır. Örneğin katılımcıların 30 gün esrar ve

türevlerinden uzak tutularak akut madde etkisinin dışlandığı bir çalışmada, haftalık kullanım sıklığı arttıkça sözel ve görsel bellek performansının düştüğü bulgusu elde edilmiştir (67). Bir başka çalışmada günlük kullanım sıklığı ve miktarının öğrenme ve bellek performansı ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur ($r = -.45$) (62). Kullanım süresine bağlı gruplamalarda ise uzun süreli kullanıcıların (örn., 15-34 yıl), bellek performanslarının görece olarak daha kısa süreli kullanıcılardan (örn., 7-15 yıl) daha düşük olduğu bulgusu elde edilmiştir (68,69). Bu tür bulgular esrar kullanımından önce gözlenen olası bir öğrenme ve bellek hasarından çok, kullanım şiddeti arttıkça belirginleşen bir negatif etkiye işaret etmektedir. Bu durumu kanıtlayacak şekilde bir çalışmada ortalama 20 yıldır, günde beşten fazla esrar kullanan kişilerin sözel öğrenme becerisinin daha düşük olmasına ek olarak, hipokampus ve amigdala gibi bellek ilişkili alanlarında hacim düşüşü olduğu bulgusu elde edilmiştir (hipokampus için %12; amigdala için %7) (70). Bu bulgu akut etkinin ötesinde, esrar kullanım düzeyiyle ilişkili bir nörotoksik etki ihtimaline işaret etmektedir.

Esrar ve türevleri özellikle ergenlik dönemindeki bireyler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ergenlik döneminde beyin sinaptik budama, beyaz madde gelişimi gibi süreçlerle gelişimini sürdürmektedir ve tüm bu süreçlerde endokannabinoid sistem rol oynamaktadır (6). Bu açıdan ergenlik döneminde esrar kullanımının sonuçlarının çok daha ciddi olması beklendiktir. Bulgular marihuana ve türevlerini kullanan ergenlerin öğrenme ve bellek performansının, kullanmayanlardan daha zayıf olduğunu göstermektedir (61,71,72). Ancak bu kişilerin esrar kullanmadan önceki sözel becerilerinin de daha düşük olma ihtimali söz konusudur. Bu ihtimali dışlamak için bir çalışmada premorbid performans göstergesi olarak lise giriş sınav sonuçları ele alınmış ve bu sonuçlar kontrol edildikten sonra bile ortalama 2.4 yıldır, haftada 3 gün esrar kullanan ergenlerin sözel öğrenme ve hatırlama performansının hem kontrol grubundan hem de alkol kullanıcılarından daha düşük olduğu bulunmuştur (73). Genel olarak ergen kullanıcıların hem esrar kullandıkları süre (ortalama 2-3 yıl) hem de kullanım sıklıkları yetişkin örneklem kadar yüksek değildir. Bu durum kullanım süresinden bağımsız olarak esrar kullanmaya başlama yaşının mevcut negatif etkinin önemli belirleyicilerinden olduğunu göstermektedir. Bunu kanıtlayacak şekilde esrar kullanmaya 16-18 yaşından önce ve sonra başlayan yetişkinlerin sözel öğrenme ve bellek performansları karşılaştırıldığında, erken dönemde başlayanların daha düşük performans gösterdikleri görülmektedir (74,75). Laboratuvar ortamında sunulan bir kelime listesini öğrenme güçlüğü (örn., öğrenme için daha fazla sunum gerekmesi) ile kendini gösteren negatif etkinin ergenler için eğitimsel doğurgulan özellikle dikkate alınması gereken önemli bir konudur.

Genel olarak bulgular, bağımlılık düzeyiyle birlikte artan bir öğrenme ve bellek hasarına işaret etmektedir. Ne kadar erken başlanır, ne kadar sık ve uzun süreli kullanılırsa mevcut negatif etki de o kadar artmaktadır.

Boylamsal Çalışmalardan Elde Edilen Veriler

Esrar kullanan ve kullanmayan bireylerin bellek performansları arasında anlamlı farklılıklar görülmesi, esrarın öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde nedensel negatif bir etkisi olduğunu söylemek için yeterli değildir. Bunun nedeni iki grubun, esrar kullanımı öncesindeki öğrenme ve bellek işlevselliklerinin bilinmemesidir. Premorbid bir hasarın hem esrar kullanımına hem de öğrenme ve bellek alanlarında performans kaybına yol açmış olma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle boylamsal çalışmalardan elde edilen verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür bir çalışmada 1037 kişinin esrar kullanımı öncesindeki performansları değerlendirilmiş ve bu ölçümler 20 yıl sonraki performanslarıyla karşılaştırılmıştır (76). Elde edilen bulgu, bu sürede esrar bağımlılığı geliştiren bireylerin yaklaşık 6 puanlık bir IQ düşüşü yaşadığı ve bu düşüşün sözel öğrenme ve bellek alanında da görüldüğü yönündedir. Bu çalışmada özellikle ergenlik döneminde esrar kullanmaya başlayan bireylerde bu etkilerin belirgin olduğu görülmüştür. Örneğin 18 yaşından önce esrar kullanmaya başlayanların bu sürede esrar bağımlılığını sürdürme eğilimleri hem çok daha yüksektir hem de performans düşüşleri esrar kullanım sıklığından bağımsızdır ve esrar kullanımı sonlandırıldığında bırakıldığında bile tamamen düzelmemektedir.

Bir diğer boylamsal çalışmada 9-12 yaş arasında alınan ölçümler, 17-21 yaşındaki ölçümlerle karşılaştırılmış ve haftada minimum 5 kez esrar tüketen bireylerin sözel hatırlama performansının diğer bireylerden çok daha düşük olduğu bulunmuştur (63). 20-24 yaşındaki bireylerin 8 yıl boyunca esrar kullanımı ile bilişsel performansları arasındaki değişimin incelendiği bir çalışmada ise bu sürede esrar kullanmayı bırakan kişilerin, kullanmaya devam eden kişilere göre sözel hatırlama performansının arttığı görülmüştür (64). Bu bulgu, en azından yetişkin örneklemede esrar kullanımını bırakmanın yeni öğrenilen bilgileri hatırlama kapasitesinde bir artış yarattığını göstermektedir.

Etkinin Kalıcılığı

Kronik etki çalışmalarında, akut madde etkisini dışlamak için katılımcılardan belirli bir süre esrar ve türevlerinden uzak kalmaları istenmektedir (örn., 12-72 sa). Ancak kronik kullanımda $\Delta 9$ - THC'nin lipofilik özelliği ile yağ depolarında birikmesi nedeniyle, kısa süreli yoksunluk sonrasında alınan ölçümler her zaman akut etki riskini barındırmaktadır. Bu konu araştırmacılar tarafından maddenin "artık" (residual) etkisi olarak kavramsallaştırılmış ve 12-24 saatlik yoksunluk sonrasında gözlenen artık etki, hem akut hem de kronik etkiden ayrıştırılmıştır (77). Bu doğrultuda bazı çalışmalarda gözlenen öğrenme ve bellek hasarlarının artık madde etkisinden kaynaklanma olasılığı bulunmaktadır. Ayrıca bir süre esrar kullanmamının katılımcılarda yol açabileceği yoksunluk semptomları da performans düşüşlerine yol açabilecek bir diğer karıştırıcı değişkendir. Bu iki olasılığın dışlandığı çalışmalardan elde edilen bulgular mevcut etkinin kalıcılığı konusunda bilgi verici olacaktır.

Katılımcılardan 1 ay boyunca esrar ve türevlerinden uzak durmalarının istendiği ve bu sürede aralıklı ölçümlerin alındığı bir çalışmada, katılımcıların 7. günlük sözel bellek performansının kontrol grubundan düşük olduğu, ancak 28. gün kontrol grubuyla eş performans gösterdikleri bulunmuştur (78). Ölçümlerin en az 1 aylık yoksunluk sonrasında alındığı 13 çalışmayla yapılan meta-analizde de, esrar kullanımının öğrenme ve bellek üzerinde anlamlı negatif bir etkisi olmadığı bulunmuştur (54). Bir başka meta-analizde ise katılımcıların yoksunluk süresi arttıkça negatif etkinin giderek azaldığı, 10 günlük yoksunluk sonrasında ölçülen performansların çok daha iyi olduğu bulgusu elde edilmiştir (55).

Etkinin kalıcılığı konusunda bilgi verici yaklaşımlardan bir diğeri, bir süre esrar kullandıktan sonra kendiliğinden bırakmış kişilerle çalışmaktır. Bu çalışmalarda minimum 3 aydır esrar kullanmayan bireylerin bellek performansının, hiç kullanmamış kişilerden farklı olmadığı görülmüştür (63,78). Benzer şekilde sekiz yıllık bir boylamsal çalışma sürecinde esrar kullanmayı bırakan kişilerin performansının giderek arttığı ve sonunda hiç kullanmayanlarla benzer performans gösterdikleri bulunmuştur (64). 28 günlük yoksunluğun mevcut bellek bozucu etkinin ortadan kalkması için yeterli olduğunu gösteren bulguyla paralel olarak (78), minimum 4 hafta esrar kullanmayan bireylerin öğrenme ve bellek performansının kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştur (62).

Tüm bu bulgular esrar kullanımı sonlandırıldıktan belirli bir süre sonra (örn., 1 ay) ortadan kalkan bir öğrenme ve bellek hasarı olduğunu göstermektedir. Ancak bazı araştırmalarda madde kullanım geçmişiyle ilişkili parametrelerin bu konuda da belirleyici olduğu gösterilmiştir. Örneğin 1 aylık yoksunluk sonrası alınan ölçümlerde, haftalık esrar kullanım sıklığı fazla olanların bellek performansındaki düşüşün de devam ettiği gösterilmiştir (67). Paralel olarak esrar kullanmaya 18 yaşından önce başlayan bireylerin, son bir yıldır esrar kullanmasalar bile pek çok ölçümde düşük performans gösterdikleri bulunmuştur (76). Ayrıca ergenlik döneminde esrar kullanımı başta olmak üzere, uzun süreli ve yüksek frekanslı esrar kullanımlarında, beyinde yapısal ve işlevsel değişimlerin olduğu yönünde pek çok bulgu bulunmaktadır (65,79). Davranışsal performansların ötesinde bu tür değişimlerin ne düzeyde kalıcı olduğu yönünde henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

Hayvan Çalışmaları

Bu çalışmalarda hayvanlar madde bağımlılığı örüntüsünü yansıtabilecek şekilde belirli bir süre (örn., 10-25 gün), günlük değişen frekanslarda kannabinoid uygulamalarına maruz

birakılmaktadır. Bulgular spesifik olarak ergenlik döneminde bu uygulamaya maruz bırakılan sıçanların, yetişkinlik dönemlerinde öğrenme ve bellek görevlerinde çok daha düşük performans sergilediklerini göstermektedir (21,24). Mevcut etkinin madde alımı sonlandırıldıktan uzun bir süre sonra görülmesi (örn., 10-30 gün) kalıcı bir öğrenme ve bellek hasarına işaret etmektedir. Örneğin 20-25 gün boyunca WIN 55, 212 veya CP55, 940 uygulamasına maruz bırakılan ergen sıçanlar, uygulamadan 15-20 gün sonra tanıma belleği görevlerinde zayıf performans gösterirken; aynı uygulamaya yetişkinlik döneminde maruz kalan sıçanlarda benzer bir kalıcı hasar ortaya çıkmamıştır (35,80).

Davranışsal bulguların ötesinde, ergenlik dönemindeki madde uygulamaları hipokampüste kalıcı morfolojik ve biyokimyasal değişimlerle sonuçlanmaktadır (81,82). Bu bulgular insanlarla yapılan çalışmalarda olduğu gibi, henüz gelişim dönemindeki beyin kannabinoid etkisine çok daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca ergenlik dönemindeki sıçanların $\Delta 9$ - THC'nin itici (aversive) etkilerine duyarlılıkları yetişkin sıçanlardan çok daha düşük olup, madde alımını sürdürme eğilimleri çok daha yüksektir (81). Bu durum 18 yaşından önce esrar kullanmaya başlayan bireylerin yetişkinlik boyunca bu bağımlılıklarını sürdürme eğilimlerinin çok daha yüksek olduğunu gösteren bulgularla tutarlıdır (76).

SONUÇ

Hem insan hem de hayvan çalışmaları, kannabinoid etkisi altında yeni bir şeyler öğrenme ve sonrasında bunları hatırlama becerisinin zayıfladığını göstermektedir. Aynı zamanda esrar bağımlılarının akut madde etkisinin dışlandığı çalışmalarda sözel öğrenme ve bellek görevlerinde daha düşük performans göstermesi, madde kullanımının potansiyel kronik negatif etkisini yansıtmaktadır. Genellikle enlemesine-kesitsel desen kullanılan bu çalışmalarda, premorbid etki ihtimali nedeniyle esrar kullanımının nedensel bir etkisinden söz etmek mümkün değildir. Ancak bu etkinin dışlandığı boylamsal çalışmalardan elde edilen bulgular da seçici bir bellek hasarını doğrulayıcı yöndedir. Özellikle ergenlik döneminde ve/veya uzun süreli, yüksek frekanslı esrar kullanımlarında çok daha belirgin bir hasar gözlenmektedir. Çalışmalar arasında, örneklemin esrar kullanım geçmişi (miktar, sıklık, başlama yaşı), kullanılan bilişsel görevlerin zorluk düzeyi, performans ölçümü öncesinde esrar ve türevlerinden uzak kalınan süre, diğer madde kullanımları gibi özellikler açısından farklılaşmalar olması, bulgular arasında doğrudan karşılaştırmaları sınırlandırmakta ve bir standardizasyon gerekliliğini gündeme getirmektedir.

Bazı araştırmacılar mevcut etkinin özellikle öğrenme boyutunu vurgulamakta ve kannabinoidlerin yeni bilgileri kodlama becerisine zarar verdiğini belirtmektedir (83). Paralel olarak görüntüleme çalışmalarında bu kişilerin kodlama sırasında beyin aktivitesinin daha az olduğu (temporal ve sağ prefrontal alanlar) ve bu durumu hatırlama sırasındaki aktivite artışıyla telafi etmeye çalıştıklarına ilişkin bulgular söz konusudur (65). Diğer araştırmacılar ise kannabinoidlerin dikkat ve konsantrasyon üzerinde de negatif etkisi olduğunu belirterek, bulguları prefrontal korteks kaynaklı bir kodlama hasarıyla açıklamaktadır (44,84). Ancak katılımcıların özellikle serbest hatırlama görevlerinde sorun yaşaması ve ipuçlu hatırlama ve/veya tanıma performansında tutarlı bir performans düşüşü gözlenmemesi geri getirme kaynaklı bir bellek problemine de işaret etmektedir. Dolayısıyla belleğin kodlama, depolama ve geri getirme evrelerinin tamamının esrar kullanımından etkilendiği söylenebilir.

Kannabinoid araştırmalarında çok fazla üzerinde durulmayan konulardan biri esrar kullanımının motivasyon üzerinde yarattığı negatif etkidir. Az sayıda bulgu öğrenme ve bellek görevlerinde motivasyonun önemine dikkat çekmektedir. Örneğin motivasyon artırıcı yönergelerin, esrar kullanıcılarının sözel bellek performansını artırdığı yönünde bulgular mevcuttur (85). Benzer şekilde esrar kullanan ergenlerin içsel motivasyon gerektiren görevlerde başarısız iken; kısa süreli, hızlı tepki gerektiren, dışsal motivasyona dayalı görevlerde başarılı olduğu görülmektedir (86). Bu görüşler şimdilik tartışmalı olmakla birlikte, araştırılması gereken konular arasındadır.

Esrarın öğrenme ve bellek fonksiyonlarındaki etkisinin iş, okul sosyal yaşam gibi farklı bağlamlarda doğurgularının olması kaçınılmazdır. Özellikle ergen grupta görece olarak kısa bir süre esrar kullanımından sonra ortaya çıkan etki, akademik performans noktasında dikkate alınması gereken önemli bir konudur. Özellikle son yıllarda piyasadaki esrarın $\Delta 9$ – THC oranının %4'ten, %12'ye çıkması; aksine kannabidiol oranının %28'den %15'e düşmesi sorunun boyutunu daha da artırmaktadır (3). Her ne kadar esrar kullanımı sonlandırıldıktan belirli bir süre sonra öğrenme ve bellek işlevselliğinde artış gözlenirse de, ergenlik döneminde başlayan ve/veya uzun süreli, yüksek frekanslı kullanımlarında davranışsal performansların ötesinde kalıcı yapısal ve işlevsel değişikliklerin ortaya çıkma riski her zaman bulunmaktadır..

KAYNAKLAR

1. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2017 (ISBN: 978-92-1-148291-1, eISBN: 978-92-1-060623-3, United Nations publication, Sales No. E.17.XI.6).
2. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24):2456-2473.
3. ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, et al. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995-2014): analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry* 2016; 79(7):613-619.
4. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86(8):1646-1647.
5. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013; 64:21-47.
6. Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, et al. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17(5):293-306.
7. Hillard CJ, Harris RA, Bloom AS. Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipid vesicles: fluorescence studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232(3):579-588.
8. Howlett AC. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase: biochemistry of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol* 1985; 27(4):429-436.
9. Howlett AC, Qualy JM, Khachatrian LL. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Mol Pharmacol* 1986; 29(3):307-313.
10. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34(5):605-613.
11. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346(6284):561-564.
12. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365(6441):61-65.
13. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 2005; 310(5746):329-332.
14. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabinovarin. *Br J Pharmacol* 2008; 153(2):199-215.
15. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997; 77(2): 299-318.
16. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(5):1932-1936.
17. Puighermanal E, Busquets-Garcia A, Maldonado R, Ozaita A. Cellular and intracellular mechanisms involved in the cognitive impairment of cannabinoids. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367(1607):3254-3263.
18. Katona I, Urban GM, Wallace M, et al. Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses. *J Neurosci* 2006; 26(21):5628-5637.
19. Tsou K, Mackie K, Sanudo-Pena MC, Walker JM. Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystinin-containing gabaergic interneurons in the rat hippocampal formation. *Neuroscience* 1999; 93(3):969-975.
20. Hajos N, Katona I, Naiem SS, et al. Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci* 2000; 12(9):3239-3249.

21. Raver SM, Haughwout SP, Keller A. Adolescent cannabinoid exposure permanently suppresses cortical oscillations in adult mice. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(12):2338-2347.
22. Robbe D, Montgomery SM, Thome A, et al. Cannabinoids reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function. *Nat Neurosci* 2006; 9(12):1526-1533.
23. Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell* 2012; 148(5):1039-1050.
24. Hill MN, Froc DJ, Fox CJ, et al. Prolonged cannabinoid treatment results in spatial working memory deficits and impaired long-term potentiation in the CA1 region of the hippocampus in vivo. *Eur J Neurosci* 2004; 20(3):859-863.
25. Hoffman AF, Oz M, Yang RQ, et al. Opposing actions of chronic Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabinoid antagonists on hippocampal long-term potentiation. *Learn Mem* 2007; 14(1-2):63-74.
26. Goonawardena AV, Robinson L, Hampson RE, Riedel G. Cannabinoid and cholinergic systems interact during performance of a short-term memory task in the rat. *Learn Mem* 2010; 17(10):502-511.
27. Theunissen EL, Heckman P, de Sousa Fernandes Perna EB, et al. Rivastigmine but not vardenafil reverses cannabis-induced impairment of verbal memory in healthy humans. *Psychopharmacology* 2015; 232(2):343-353.
28. Diana M, Melis M, Gessa GL. Increase in meso-prefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids. *Eur J Neurosci* 1998; 10(9):2825-2830.
29. Jentsch JD, Andrusiak E, Tran A, et al. Delta9-tetrahydrocannabinol increases prefrontal cortical catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in the rat: blockade of dopaminergic effects with HA966. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16(6):426-432.
30. Jentsch JD, Verrico CD, Le D, Roth RH. Repeated exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Neurosci Lett* 1998; 246(3):169-172.
31. Lichtman AH, Martin BR. Delta 9-tetrahydrocannabinol impairs spatial memory through a cannabinoid receptor mechanism. *Psychopharmacology* 1996; 126(2):125-131.
32. Reibaud M, Obinu MC, Ledent C, et al. Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knock-out mice. *Eur J Pharmacol* 1999; 379:R1-R2.
33. Heyser CJ, Hampson RE, Deadwyler SA. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed match to sample performance in rats: alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampal cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264(1):294-307.
34. Hampson RE, Deadwyler SA. Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sci* 1999; 65(6-7):715-723.
35. Schneider M, Schömig E, Leweke FM. Acute and chronic cannabinoid treatment differentially affects recognition memory and social behavior in pubertal and adult rats. *Addict Biol* 2008; 13(3-4):345-357.
36. Molina-Holgada F, Gonzalez MI, Leret ML. Effect of delta9-tetrahydrocannabinol on short-term memory in the rat. *Physiol Behav* 1995; 57(1):177-179.
37. Ferrari F, Ottani A, Vivoli R, Giuliani D. Learning impairment produced in rats by the cannabinoid agonist HU 210 in a water maze task. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64(3):555-561.
38. Varvel SA, Hamm RJ, Martin BR, Lichtman AH. Differential effects of delta 9-THC on spatial reference and working memory in mice. *Psychopharmacology* 2001; 157(2):142-150.
39. Tselnicker I, Karen O, Hefetz A, et al. A single low dose of tetrahydrocannabinol induces long-term cognitive deficits. *Neurosci Lett* 2007; 411(2):108-111.
40. Curran HV, Brignell C, Fletcher S. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology* 2002; 164(1):61-70.
41. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(8), 1558-1572.
42. Heishman SJ, Arasteh K, Stitzer ML. Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory and performance. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58(1):93-101.
43. Morrison PD, Zois V, McKeown DA, et al. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood, and cognitive functioning. *Psychol Med* 2009; 39(10):1607-1616.
44. Ilan AB, Smith ME, Gevins A. Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology* 2004; 176(2):214-222.
45. Böcker KB, Hunault CC, Gerritsen J, et al. Cannabinoid modulations of resting state EEG theta power and working memory are correlated in humans. *J Cogn Neurosci* 2010; 22(9):1906-1916.

46. Bossong MG, Jansma JM, van Hell HH, et al. Effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol on human working memory function. *Biol Psychiatry* 2012; 71(8):693-699.
47. Englund A, Morrison PD, Nottage J, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol* 2013; 27(1):19-27.
48. Hart CL, von Gorp W, Haney M, et al. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5):757-765.
49. Hart CL, Ilan AB, Gevins A, et al. Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 96(3):333-341.
50. D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, et al. Blunted psychotomimetic and amnesic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(10):2505-2516.
51. Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *Br J Psychiatry* 2010; 197(4):285-290.
52. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, et al. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition- a systematic review. *Biol Psychiatry* 2016; 79(7):557-567.
53. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, et al. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9(5):679-689.
54. Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol* 2012; 20(5):420-429.
55. Schoeler T, Kambeitz J, Behlke I, et al. The effects of cannabis on memory function in users with and without a psychotic disorder: findings from a combined meta-analysis. *Psychol Med* 2016; 46(1):177-188.
56. McDaniel MA, Einstein GO. *Prospective memory. An overview and synthesis of an emerging field.* California: Sage, 2007.
57. Fisk JE, Montgomery C. Real-world memory and executive processes in cannabis users and non-users. *J Psychopharmacol* 2008; 22(7):727-736.
58. Bartholomew J, Holroyd S, Heffernan TM. Does cannabis use affect prospective memory in young adults. *J Psychopharmacol* 2010; 24(2):241-246.
59. Montgomery C, Seddon AL, Fisk JE, et al. Cannabis-related deficits in real-world memory. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27(2):217-225.
60. Cuttler C, McLaughlin RJ, Graf P. Mechanisms underlying the link between cannabis use and prospective memory. *PloS One* 2012; 7(5):1-10.
61. Hanson KL, Winward JL, Schweinsburg AD, et al. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addict Behav* 2010; 35(11):970-976.
62. Thames AD, Arbid N, Sayegh P. Cannabis use and neurocognitive functioning in a non-clinical sample of users. *Addict Behav* 2014; 39(5):994-999.
63. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Neurocognitive consequences of marijuana – a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27(2):231-239.
64. Tait RJ, Mackinnon A, Christensen H. Cannabis use and cognitive function: 8-year trajectory in a young adult cohort. *Addiction* 2011; 106(12), 2195-2203.
65. Bossong MG, Jager G, Bhattacharyya S, Allen P. Acute and non-acute effects of cannabis on human memory function: a critical review of neuroimaging studies. *Curr Pharm Des* 2014; 20(13):2114-2125.
66. Kanayama G, Rogowska J, Pope, HG, et al. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology* 2004; 176(3-4):239-247.
67. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002; 59(9):1337-1343.
68. Messinis L, Kyprianidou A, Malefaki S, Papathanasopoulos P. Neuropsychological deficits in longterm frequent cannabis users. *Neurology* 2006; 66(5):737-739.
69. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis user seeking treatment. *JAMA* 2002; 287(9):1123-1131.
70. Yücel M, Solowij N, Respondek C, et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(6):694-701.
71. Becker B, Wagner D, Gouzoulis-Mayfrank E, et al. The impact of early-onset cannabis use on functional brain correlates of working memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(6):837-845.
72. Dougherty DM, Mathias CW, Dawes MA, et al. Impulsivity, attention, memory and decision-making among adolescent marijuana users. *Psychopharmacology* 2013; 226(2):307-319.
73. Solowij N, Jones KA, Rozman ME, et al. Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology* 2011; 216(1):131-144.

74. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, et al. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 2003; 69(3):303-310.
75. Schuster RM, Hoepfner SS, Evins AE, Gilman JM. Early onset marijuana use is associated with learning inefficiencies. *Neuropsychology* 2016; 30(4):405-415.
76. Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sc U S A* 2012; 109(40):2657-2664.
77. Pope HG, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38(1):25-34.
78. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI et al. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(10):909-915.
79. Weinstein A, Livny A, Weizman A. Brain imaging studies on the cognitive, pharmacological and neurobiological effects of cannabis in humans: evidence from studies of adult users. *Curr Pharm Des* 2016; 22(42):6366-6379.
80. O'Shea M, Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *J Psychopharmacology* 2004; 18(4):502-508.
81. Quinn HR, Matsumoto I, Callaghan PD, et al. Adolescent rats find repeated Delta(9)-THC less aversive than adult rats but display greater residual cognitive deficits and changes in hippocampal protein expression following exposure. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(5):1113-1126.
82. Rubino T, Realini N, Braidà, D, et al. Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus* 2009; 19(8):763-772.
83. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RC, et al. Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72:237-250
84. Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzalez R. Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev* 2013; 23(2):117-137.
85. Macher RB, Earleywine M. Enhancing neuropsychological performance in chronic cannabis users: the role of motivation. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34(4):405-415.
86. Becker MP, Collins PF, Luciana M. Neurocognition in college-aged daily marijuana users. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014; 36(4):379-398.