

Cannabis og unge hjerner – hva er
risikoen ved hasjbruk,
hvordan kan man stoppe, og
hvilken betydning kan Rusreformforslaget
få

Svend Davanger
Professor i nevrobiologi/medisin
Universitetet i Oslo

Vanlige argumenter i debatten:

- «Cannabis er ikke så farlig»
- «Cannabis er mindre farlig enn alkohol»

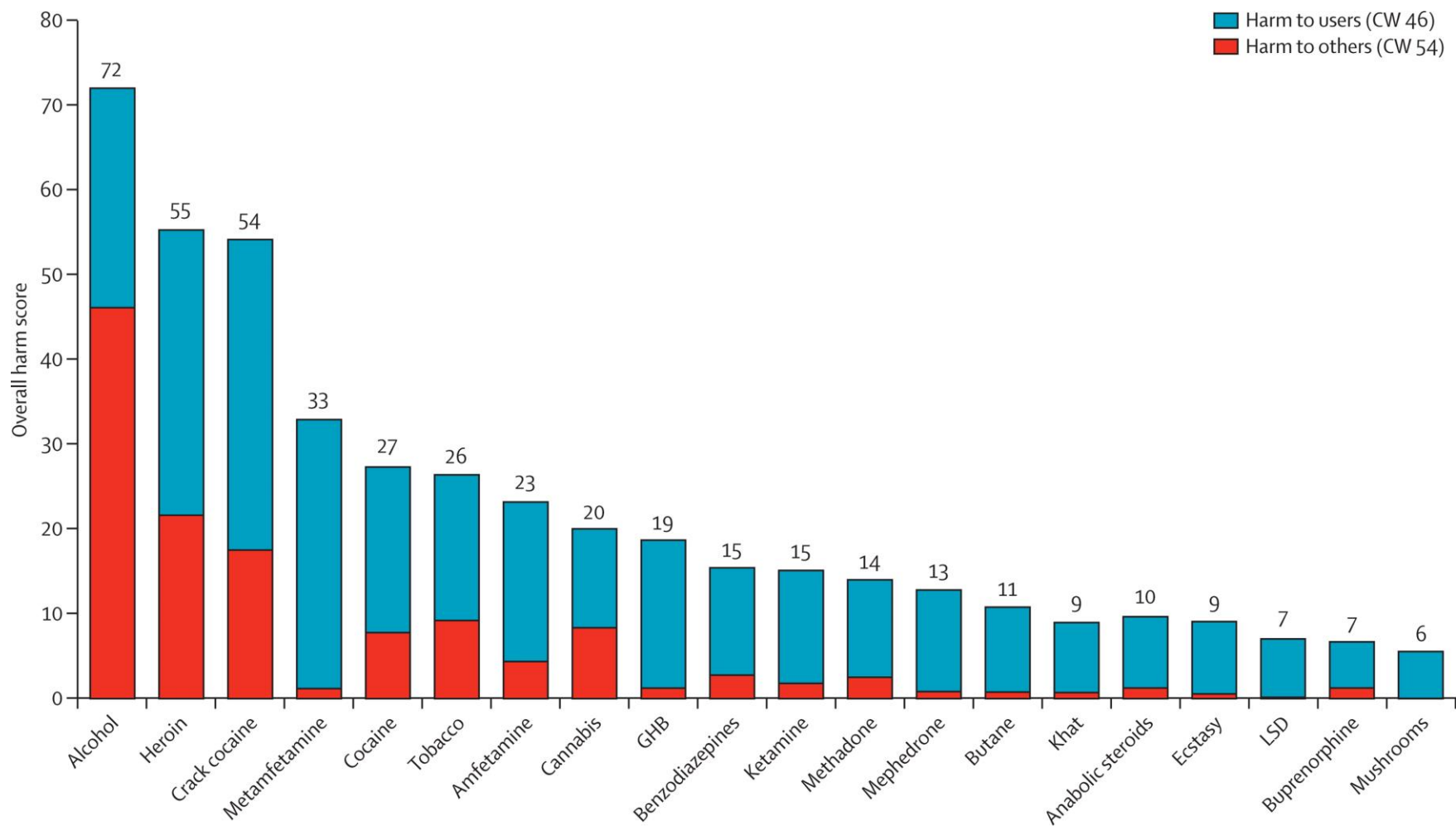
Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis

Prof David J Nutt, FMedSci, Leslie A King, PhD, Lawrence D Phillips, PhD

The Lancet

Volume 376 Issue 9752 Pages 1558-1565 (November 2010)

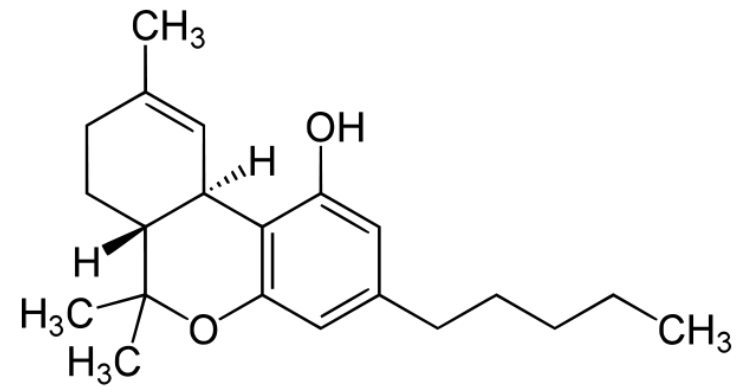
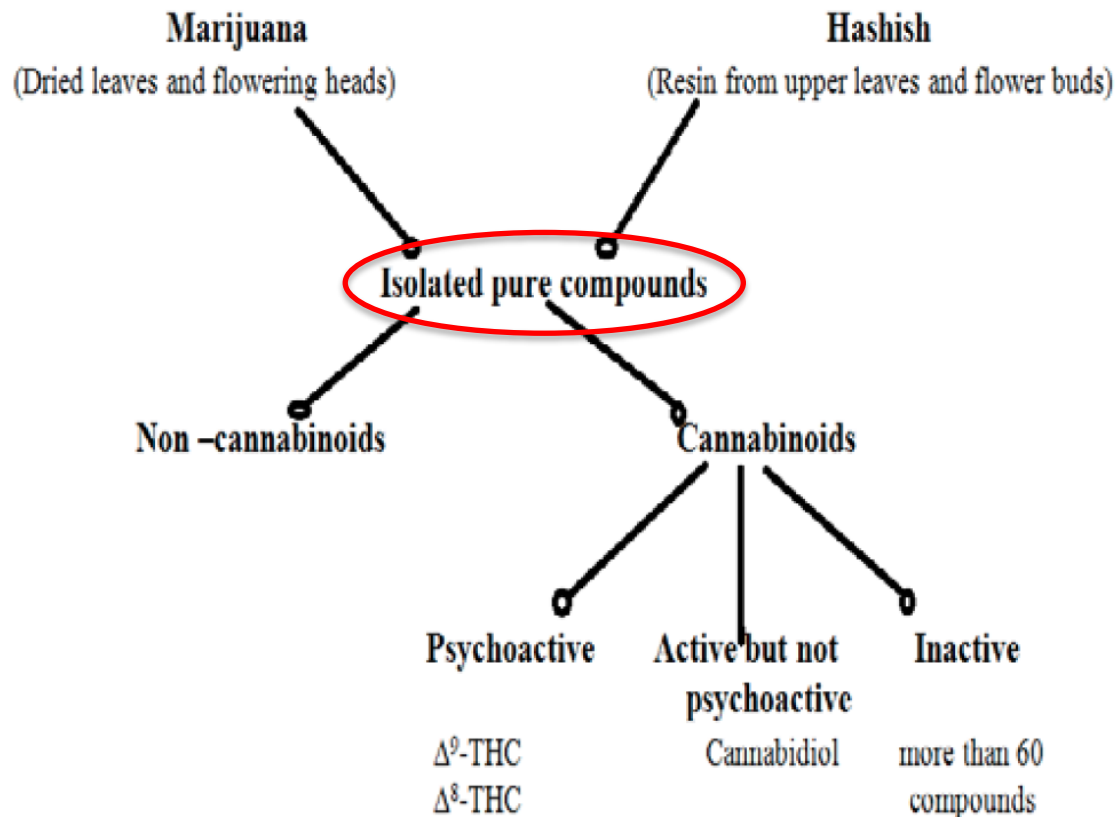
DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61462-6



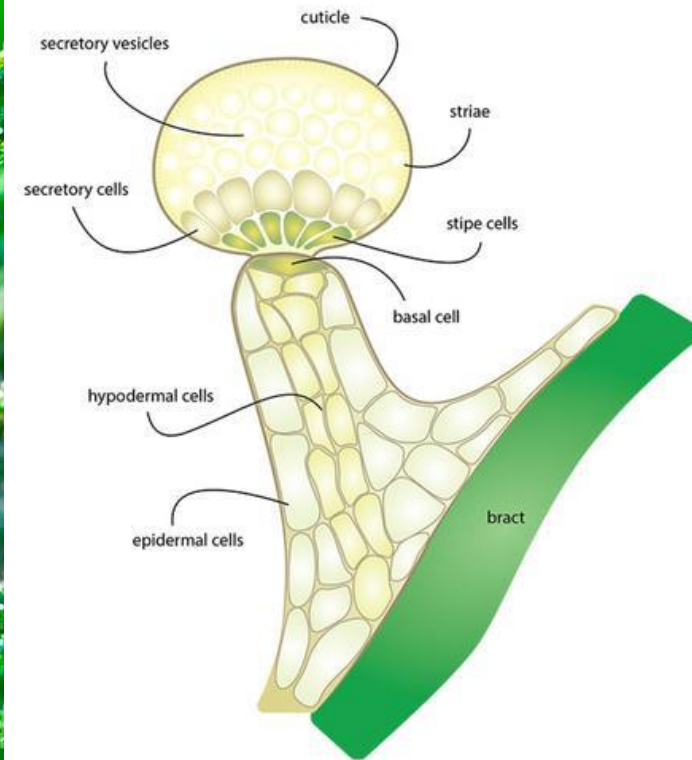
Andre forskere:

- Jon Caulkins, a drug policy expert at Carnegie Mellon University: «I think it's more misleading than useful»
- «Hummer og kanari»
- Medisinsk skadelig vs nedbryte evner til å leve et godt liv

Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) er den mest kjente av flere psykoaktive stoffer fra planten *cannabis sativa*



THC blir utskilt fra små utvekster på bladene til cannabis-planten

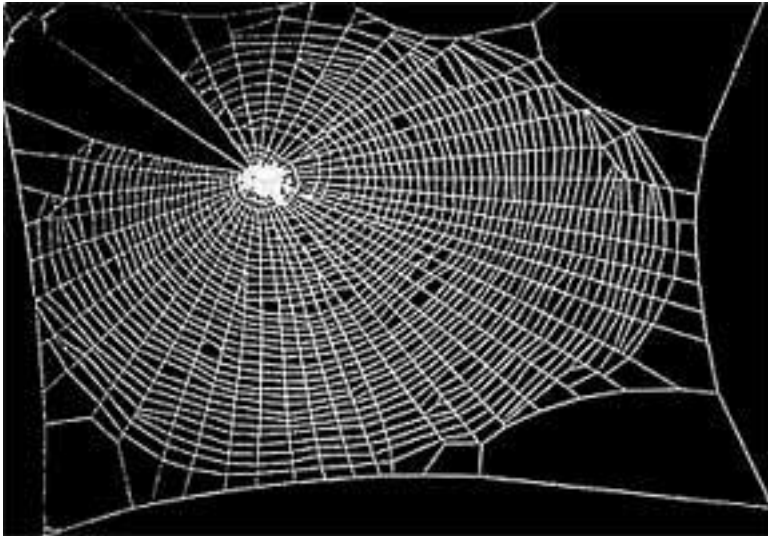


Hvorfor bruker cannabis-planten energi på å lage THC?

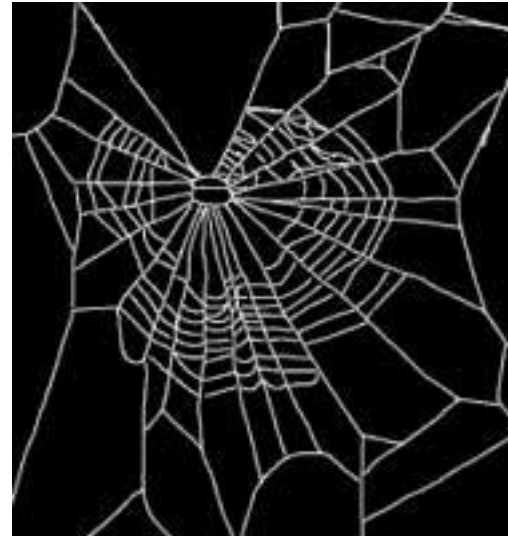
- En måte å **styre atferd** på
- Insekter
- Cannabinoid-reseptorer

Atferd: Edderkopper og cannabis

- Uten cannabis



- Med cannabis



Funksjoner til det endocannabinoide system

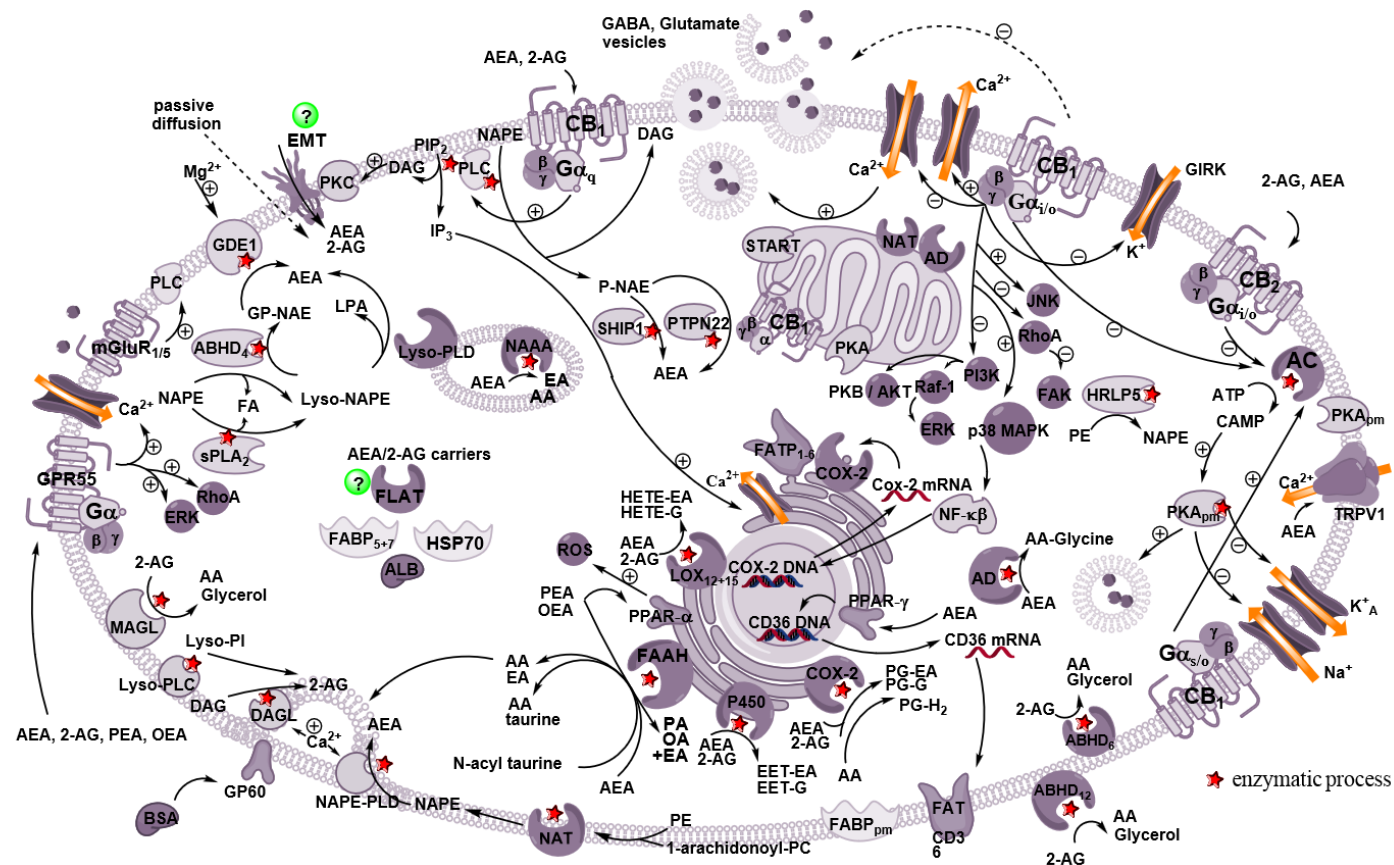
- Hjernens utvikling
- Hukommelse
- Motivasjon
- Stemningsleie
- Motorikk (bevegelse)
- Appetitt
- Smertefølsomhet
- Fruktharhet og graviditet

Hjernens endocannabinoid-system

To kjente
cannabioid-
reseptorer:
CB1 og CB2

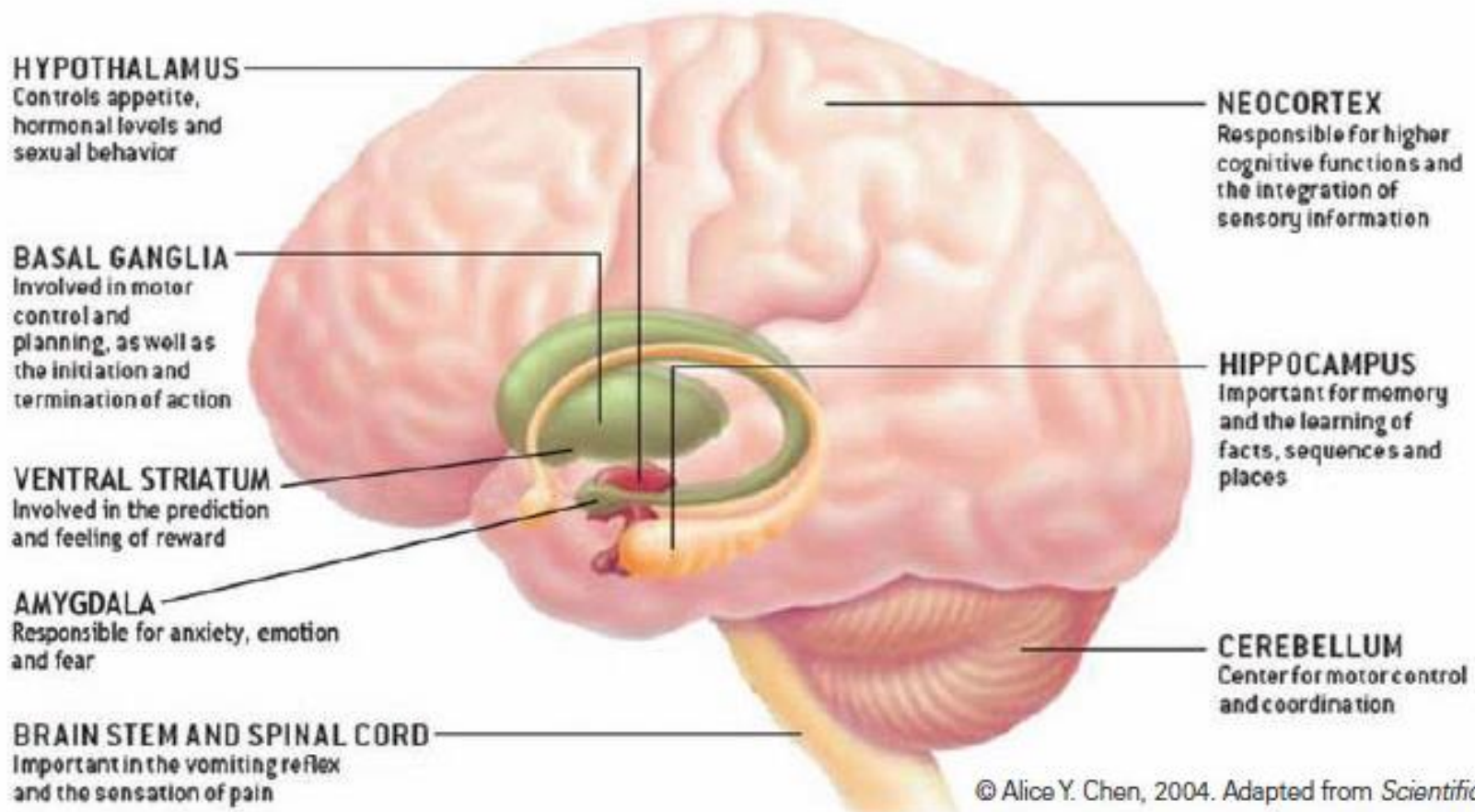
Endogene
cannabinoider:
**anandamid og
arakidonoyl-
glycerol**

Tilsvarende
cannabis-
stoffene:
THC og CBD



Hjernens endocannabinoid-system

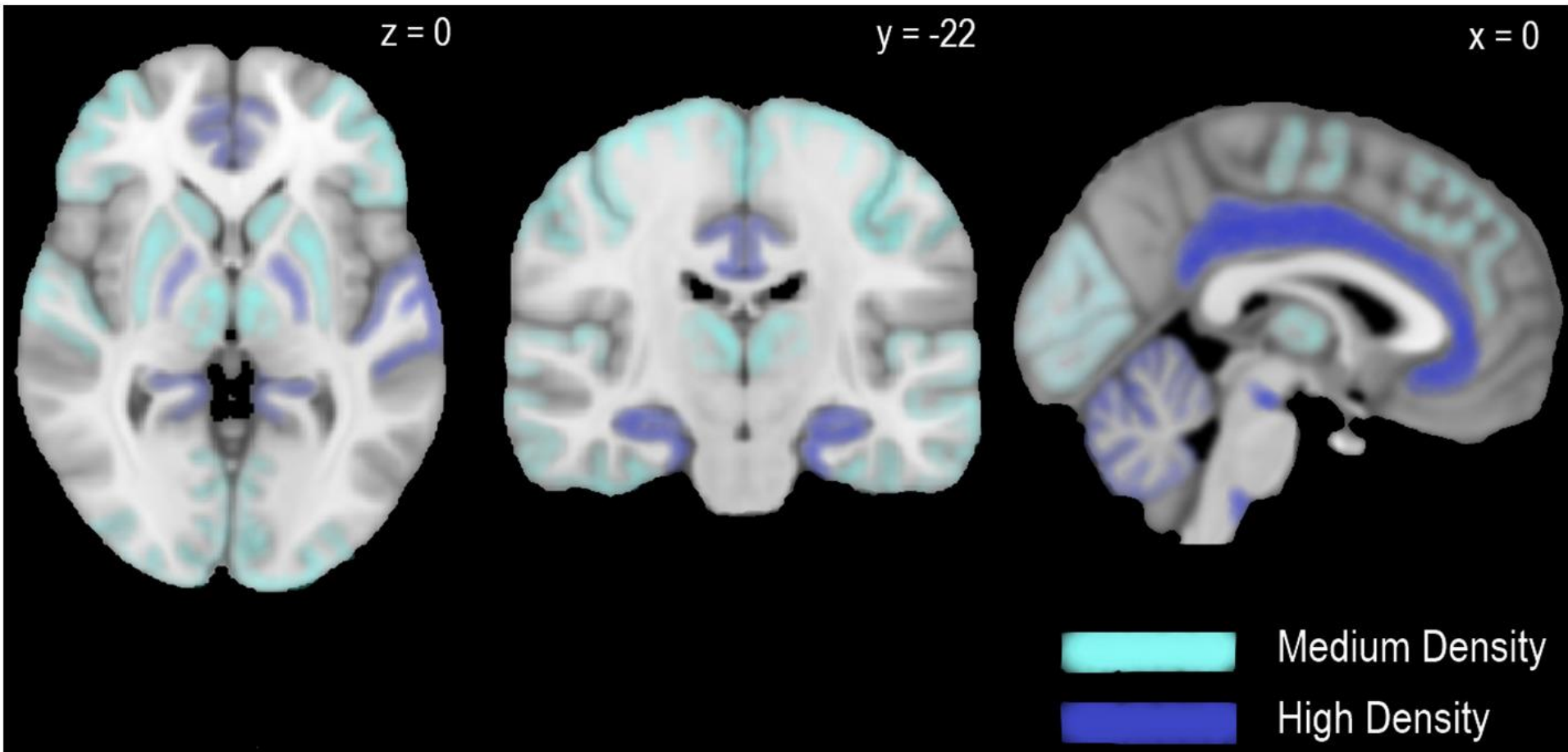
Viktig for hjernens modning og utvikling fra 12 til 25 års alder



Hjernens endocannabinoid-system er viktig for en rekke normale funksjoner

- Endocannabinoidene er viktige for regulering av signaloverføring mellom nerveceller:
Synaptisk plastisitet
- Legemiddel: *Rimonabant* [virker på CB₁-receptorer]
- Ble anvendt mot sykkelig overvekt, men ble trukket fra markedet pga alvorlige bivirkninger hos en del pasienter:
 - angst
 - depresjon
 - suicid

Fordelingen av CB1-reseptorer i hjernen



Medisinsk bruk av cannabis

- Virker mot kramper og smerter ved multippel sklerose
- Virker mot kvalme, manglende appetitt og tap av vekt hos AIDS-pasienter
- På tilsvarende vis som for eksempel også morfin (fra opium) anvendes mot sterke smerter, eller cellegift virker mot kreftceller

Rusmidler har uheldige *bivirkninger*

- *Akutt redusert hjernefunksjon* øker fare for skader og ulykker
- *Økt risiko for sykdommer*, for eksempel:
 - Schizofreni fra cannabis
 - Lungekreft fra tobakk
 - Fettlever og kreft fra alkohol
- *Avhengighet*
 - Tvangspreget behov for å få tak i og innta rusmiddelet, slik at normale, konstruktive livsaktiviteter kommer i bakgrunnen
- *Endret utvikling og plastisitet i hjernen* kan gi varig forstyrret bilde av seg selv og miljøet rundt
 - Reduserte kognitive evner
 - Redusert motivasjon

Lav toksisitet

- I motsetning til bl.a. opiater (morfin, heroin, en del legemidler) leder cannabis sjelden til akutte dødsfall.
- Årsaken til dette er ren nevrokjemisk anatomi. *Hjernestammen*, som regulerer funksjoner til blant annet hjerte og lunger, har lave konsentrasjoner av CB₁-reseptoren.
- Noen studier viser imidlertid at cannabis kan føre til coma and dødelige tilstander i hjerte og lunger hos unge individer.

Økende offentlig aksept for cannabis:

- «**Public and political pressures have somewhat bypassed the usual evidence-based medicine approach that carefully weighs the benefit–risk balance**»
- [*D'Souza, D. C., & Ranganathan, M. (2015) JAMA*]

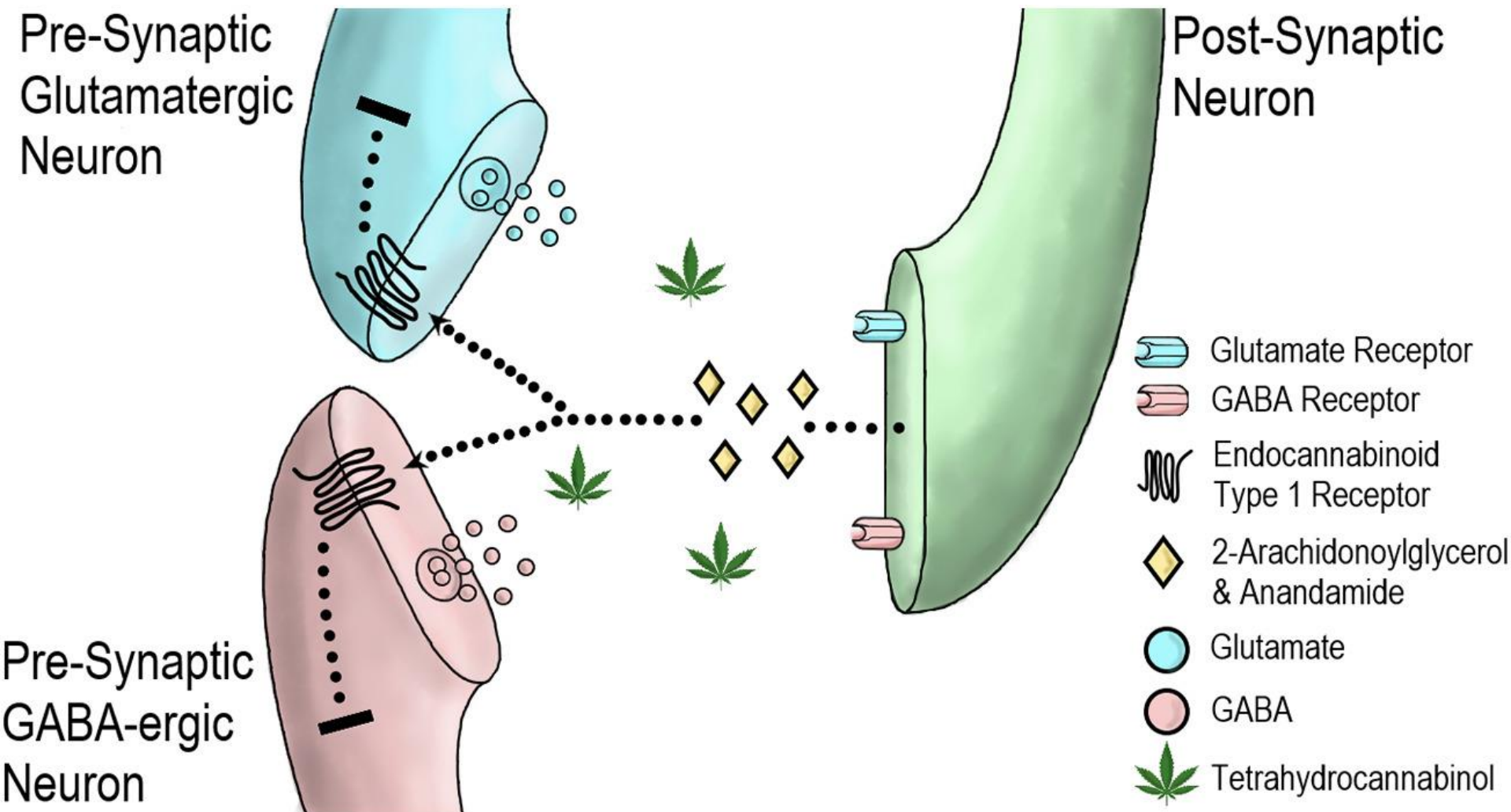
Tre hovedtyper av effekt på unge

1. Avhengighet
2. Reduserte skoleprestasjoner
3. Psykose, schizofreni
4. Evt sosiale evner

Avhengighet

- Også norske studier viser økning av unge mennesker som søker hjelp for å stanse sin bruk av cannabis
- Både dyre- og menneskestudier viser *økt toleranse* for effektene av THC
- “Cannabis withdrawal syndrome”:
 - angst
 - søvnproblemer
 - appetitt-problemer
 - depresjon
- Mange brukere opplever at cannabis blir en viktig del av livet. Dette reduserer evnen til å ta fullt del i viktige livsarenaer, brukeren vil ta cannabis istedenfor. Mønsteret er at man fortsetter cannabis-forbruket til tross for at man evt selv opplever forbruket som uheldig.

Endocannabinoider er en del av hjernens naturlige feedbackregulering



“The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system”

Bloomfield, Ashok, Volkow, Howes (2016) The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system.

Nature

Imperial College London, University College London, King's College London, National Institute of Drug Abuse, USA

- Korttids-effekter: stimulerer av dopamin-systemet
- Langtids-effekter: kortslutning av dopamin-systemet



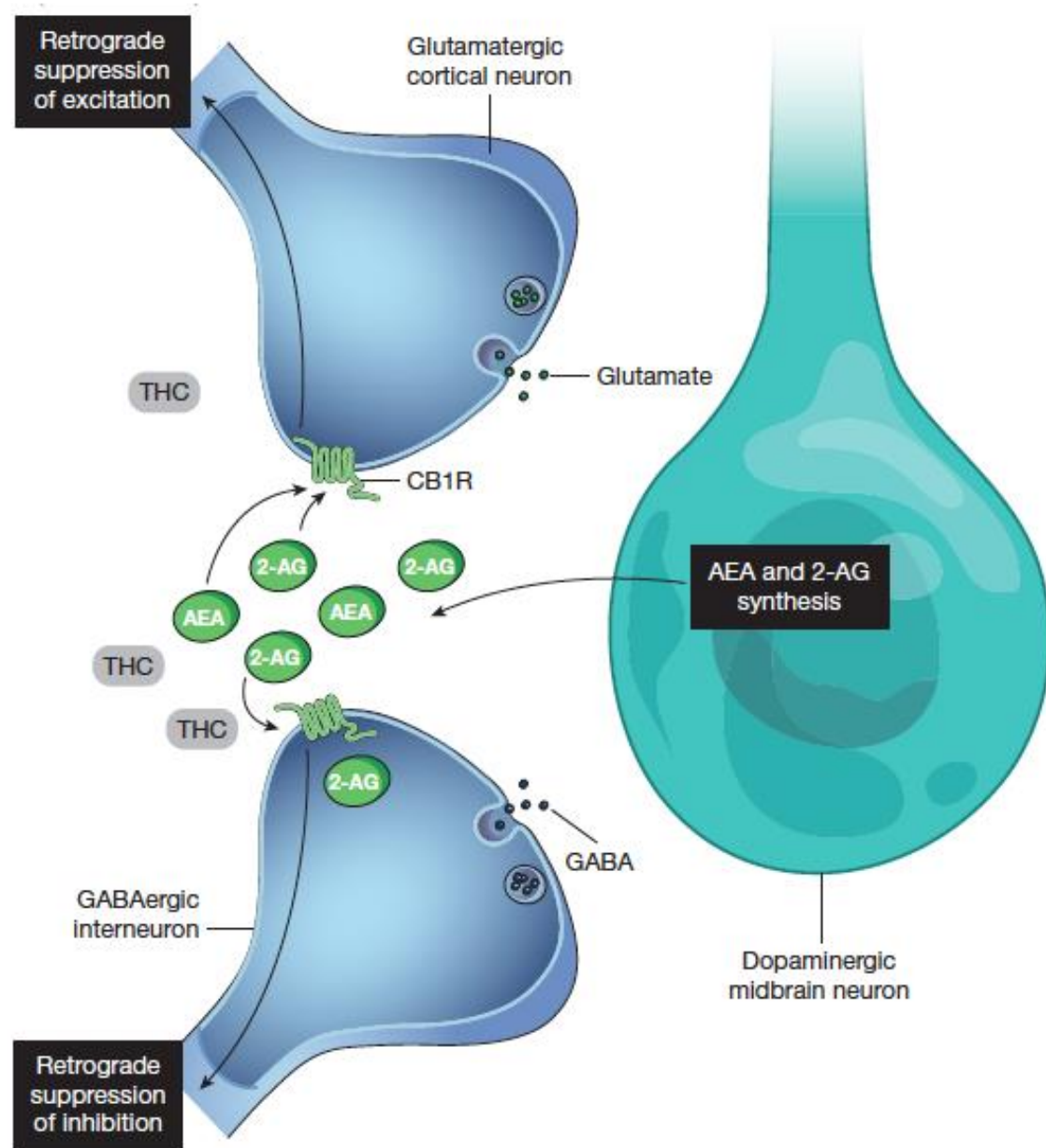
Under *normale* forhold blir frigjøring av dopamin regulert ved et samspill med andre nerveceller

Men ved *cannabisbruk* binder THC seg til CB₁-receptorer på glutamaterge og GABAerge nerveceller og blokkerer den normale reguleringen.

Endogenous CB₁ agonists:

AEA = anandamin

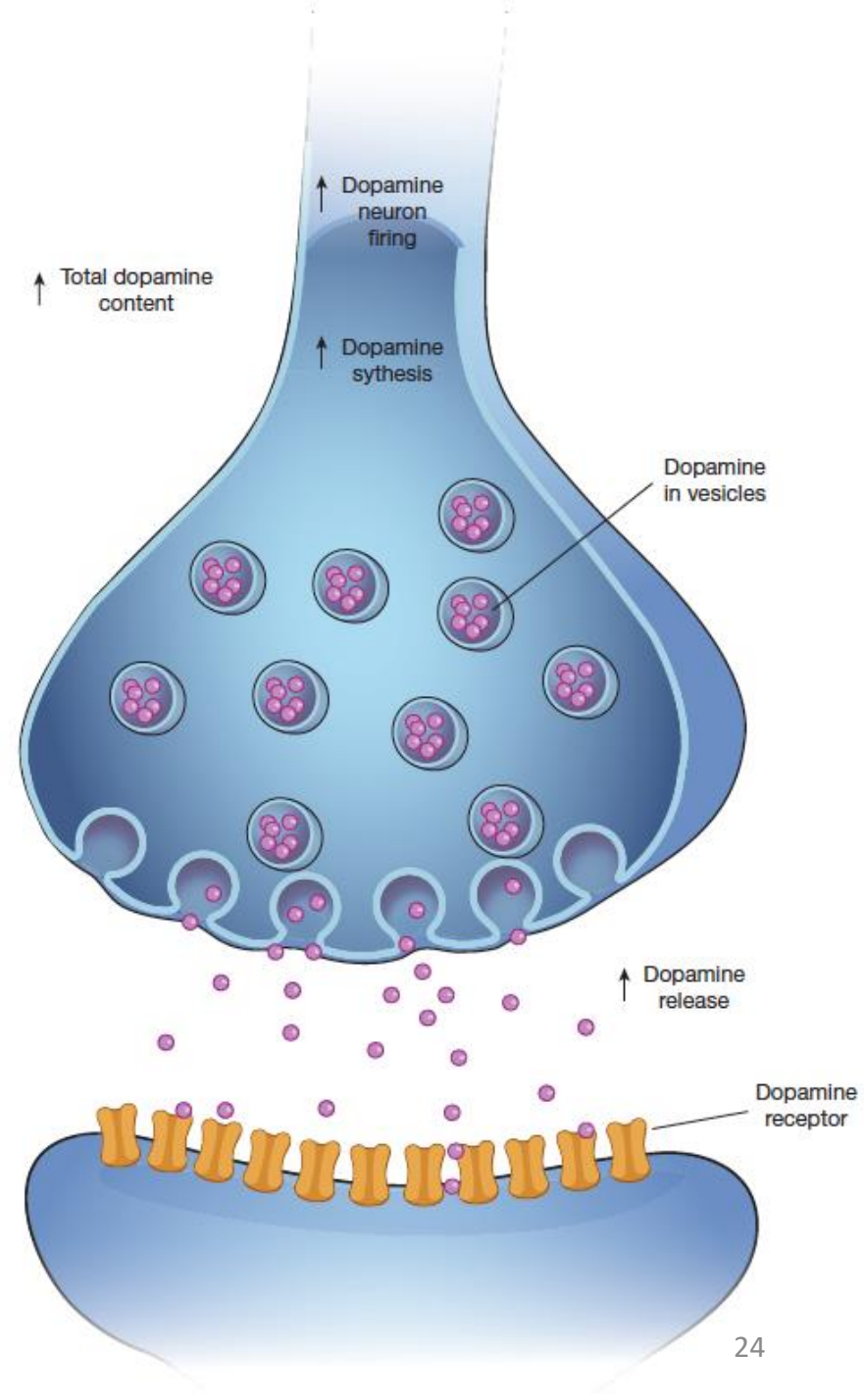
2-AG = 2-arachidonoyl glycerol



Rask effekt av cannabis: Økt dopamin-frigjøring

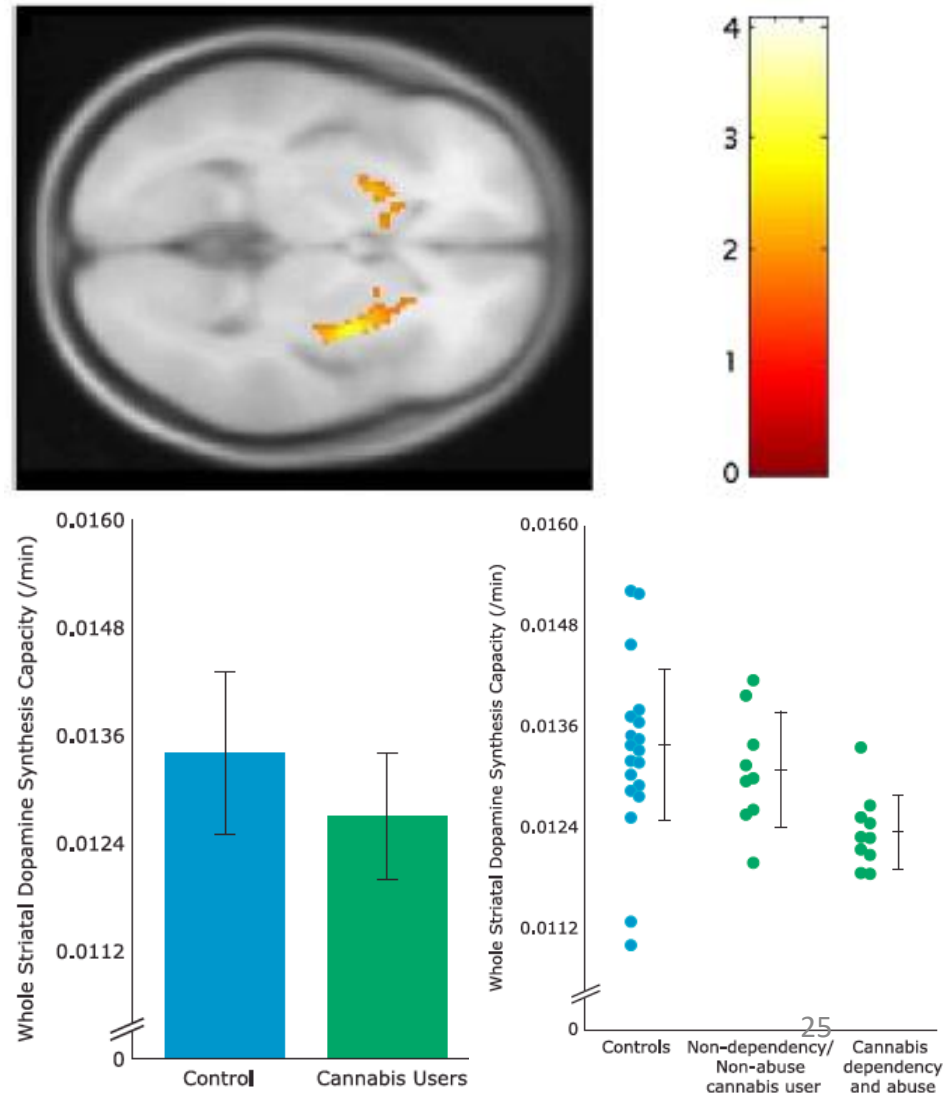
Behagelig rusfølelse!

- Dopaminerge nerveceller øker sin produksjon og frigjøring av dopamin
- Dette leder til økt stimulering av dopaminreseptorer i mottakercellene
- Dette er kortvarige effekter som gir god stemning



Langsiktig effekt av cannabis: Redusert dopamin-frigjøring, som fører til sløvhet og redusert motivasjon

- Dopamin brukes bl.a. i hjernen for å gi følelse av glede og måloppnåelse
- “Yeah!!”
- Basal-gangliene
- Cannabis aktiverer CB₁-receptorene mer enn den normale aktiveringen
- CB₁-aktiveringen blir deretter avhengig av THC for å oppnå normale konsentrasjoner av dopamin



Kronisk cannabisbruk reduserer dopamin

PET scanning viser:

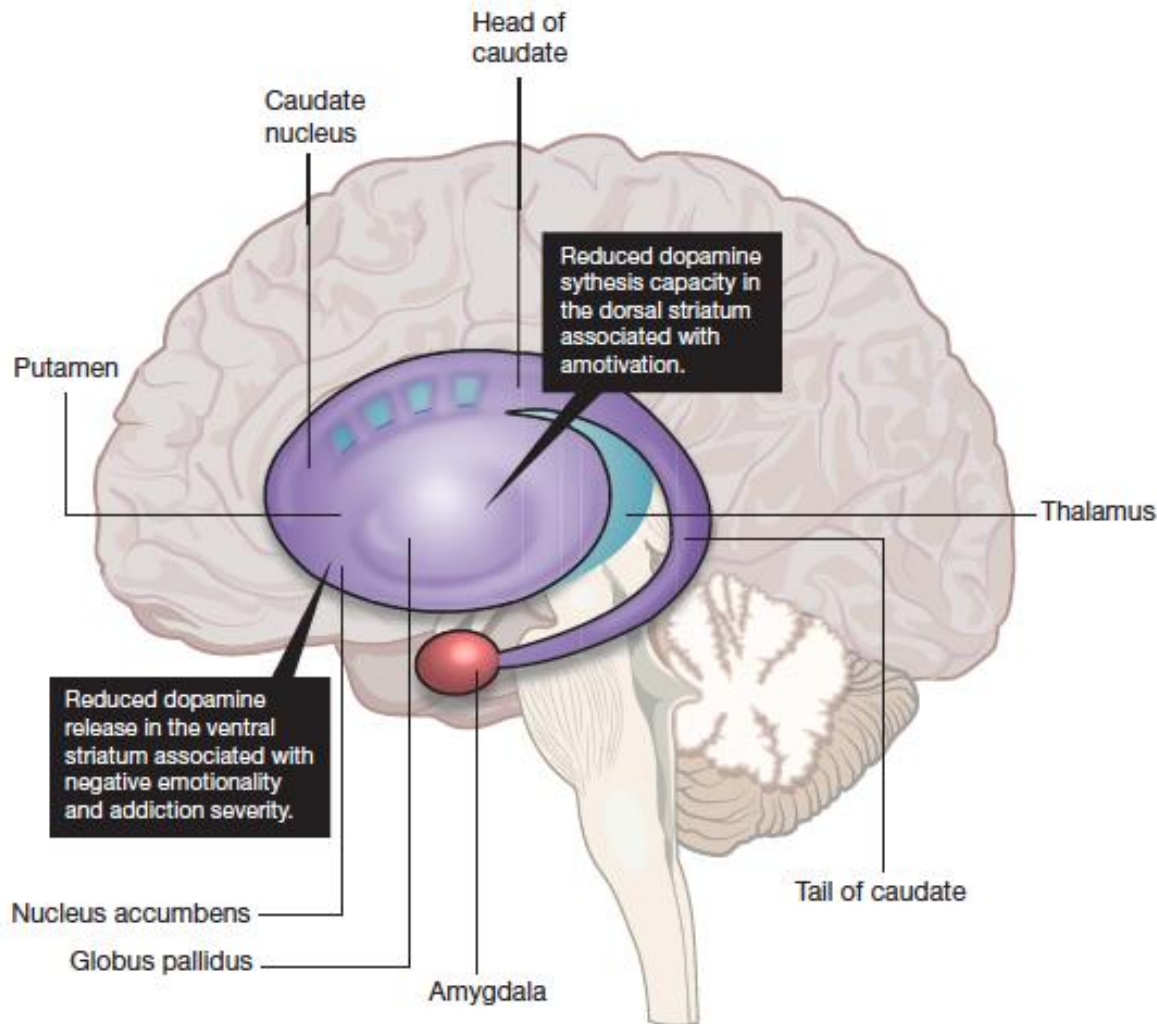
- redusert syntese
- redusert frigjøring hos cannabisbrukere

Dorsale striatum:

- redusert motivasjon

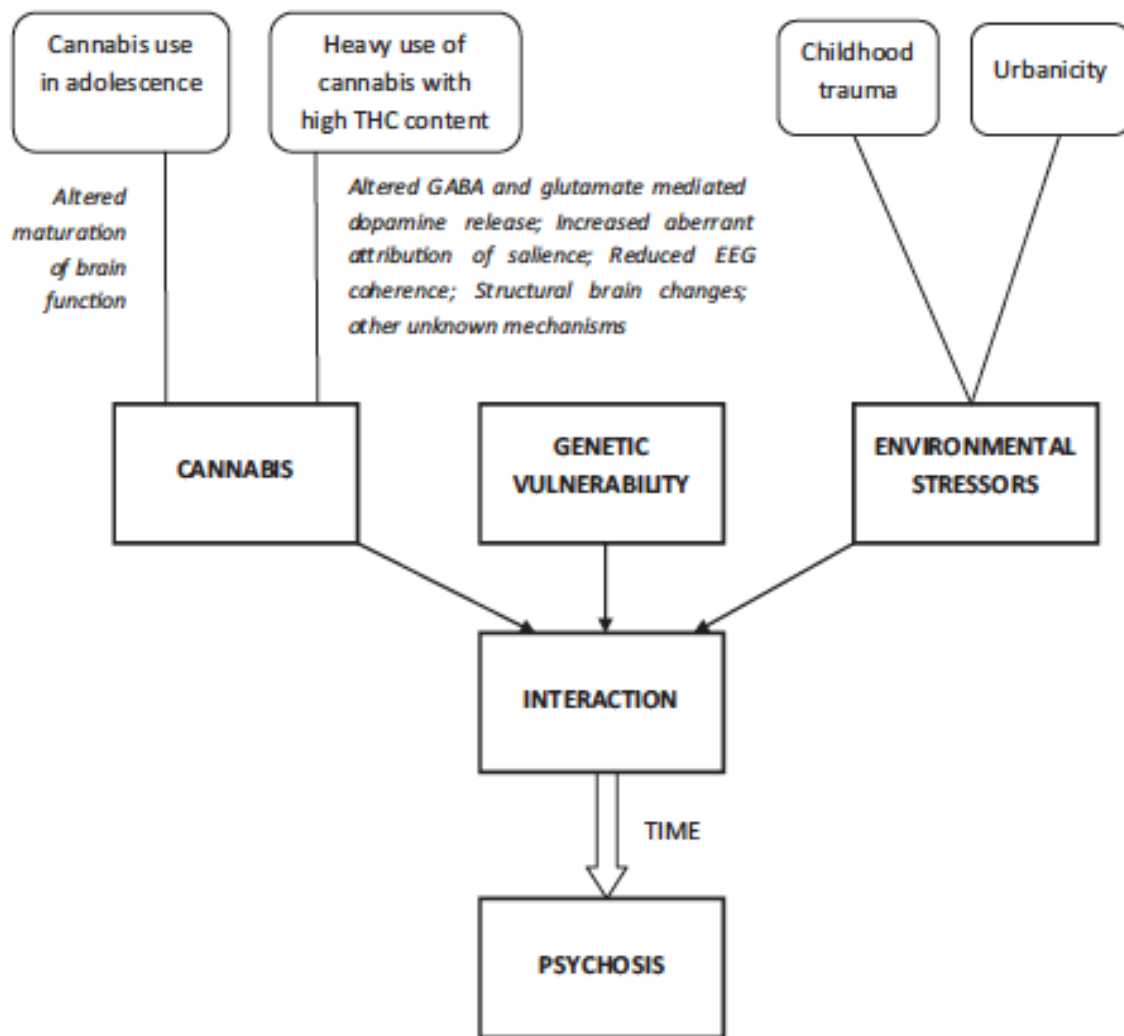
Ventrale striatum:

- negative emosjoner
- økt avhengighet



Cannabis øker risiko for psykose

- Cannabisbruk hos unge
- Eller: Tunge misbrukere av høye THC-konsentrasjoner senere i livet
- Genetisk sårbarhet
- Traumer i barnealderen
- Urbanitet



Cannabis and psychosis: Have we found the missing links? Preeti Parakh, Debasish Basu 2013

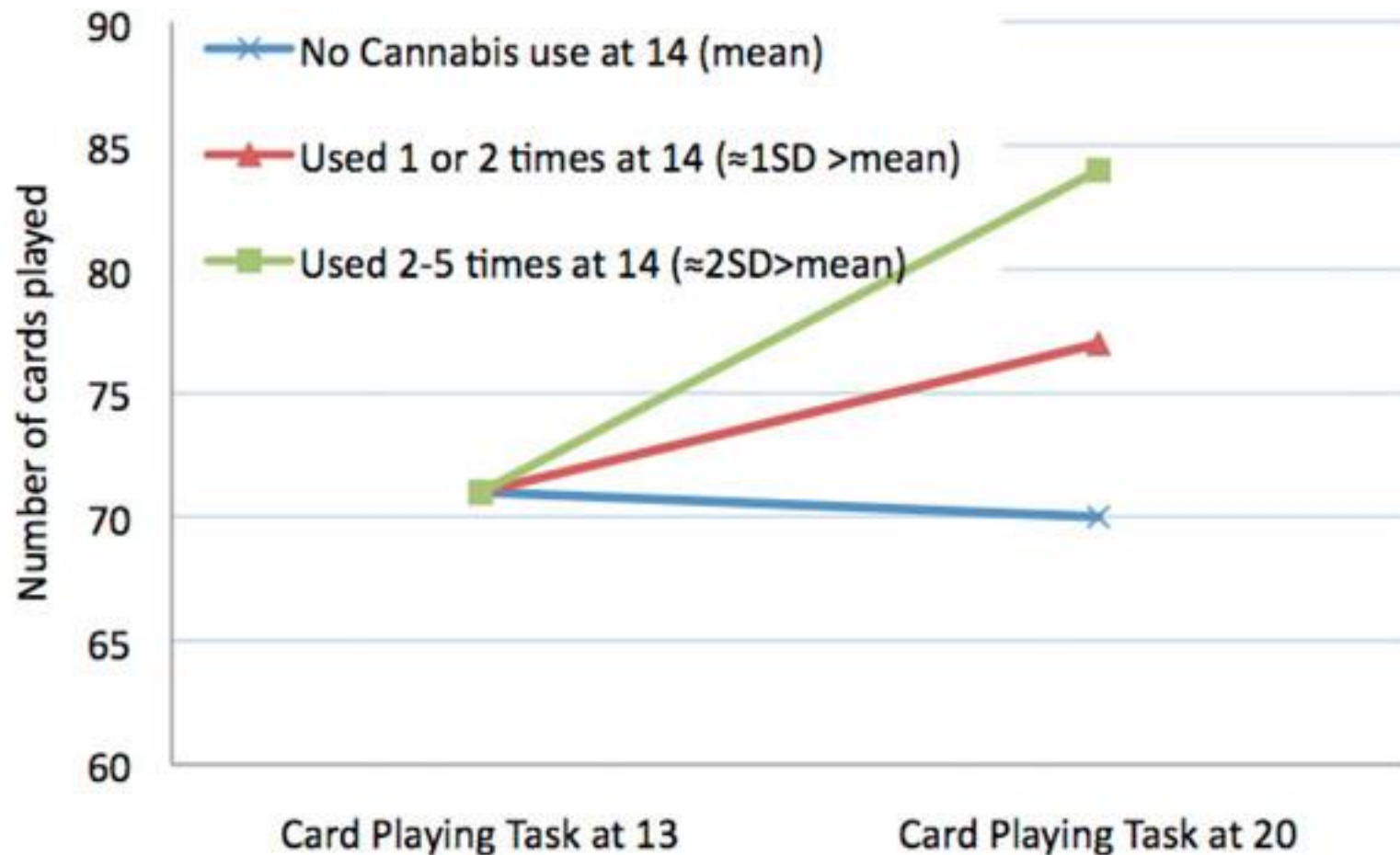
Hvorfor lavere skoleprestasjoner?



“Adolescent cannabis use, change in neurocognitive function, and high-school graduation: A longitudinal study from early adolescence to young adulthood”

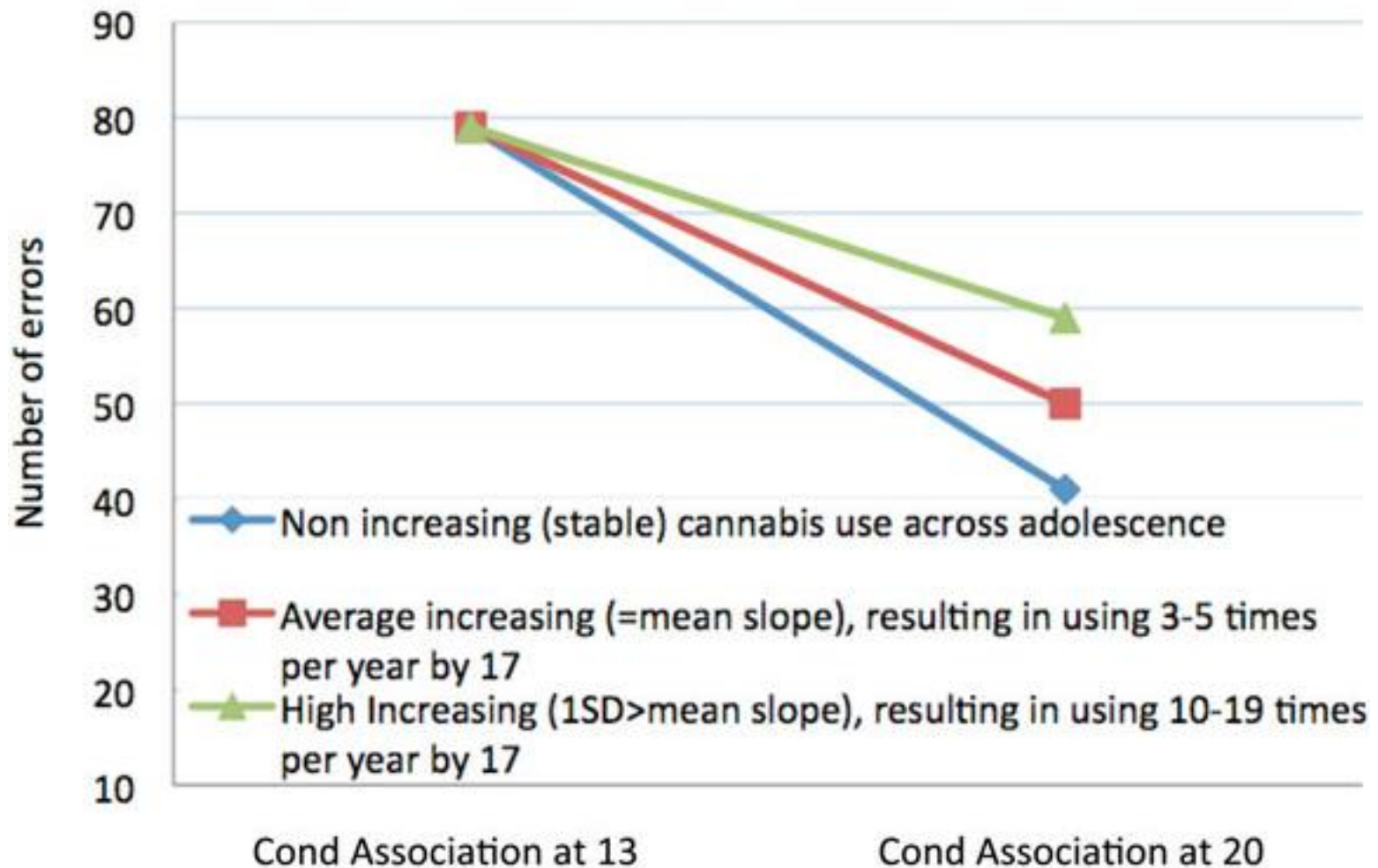
- Castellanos-Ryan, Pingault, Parent, Vitaro, Tremblay, Séguin
 - Université de Montréal, University College London, King's College London
 - Development and Psychopathology, 2016
-
- 294 unge menn fra 13 til 20 år
 - Cannabisbruk, skoleresultater, kognitive tester

Cannabisbruk hos tenåringer reduserer utviklingen av eksekutive funksjoner



(Cannabis use: Times per year)

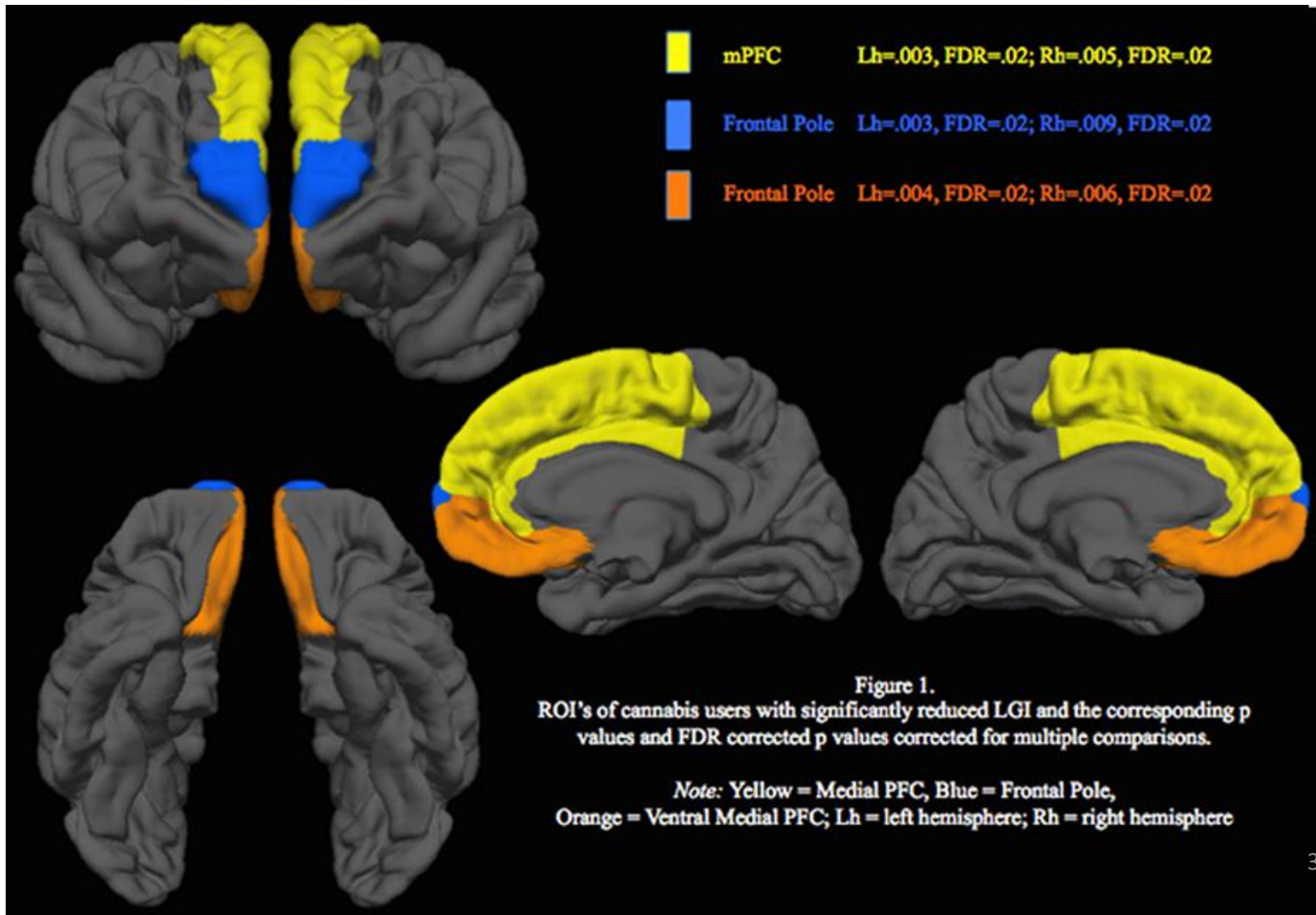
Økende bruk av cannabis leder til flere feil ved kognitive tester ved 20-års alder



“Impact of cannabis use on prefrontal and parietal cortex gyrification and surface area in adolescents and emerging adults”

- Shollenbarger, Price, Wieser, Lisdahl
- University of Wisconsin & Harvard Medical School
- Developmental Cognitive Neuroscience 16 (2015)
- 33 cannabis brukere og 35 kontrollpersoner (18 –25 år)
- Foldning av hjernebarken ↓
- Hjernebarkens areal ↓
- Arbeidshukommelse ↓

Hjernebarkområder med redusert foldning hos cannabisbrukere



Konklusjoner

- Bruk av cannabis var knyttet til redusert foldning av hjernebarken i fremre del av hjernen (prefrontal cortex), som er viktig for selvforståelse og sosial innsikt.
- Resultatene antyder at den reduserte foldningen av hjernebarken leder til sviktende funksjon.

I ungdomsfasen (15-25 år) skjer avgjørende modning av hjernen

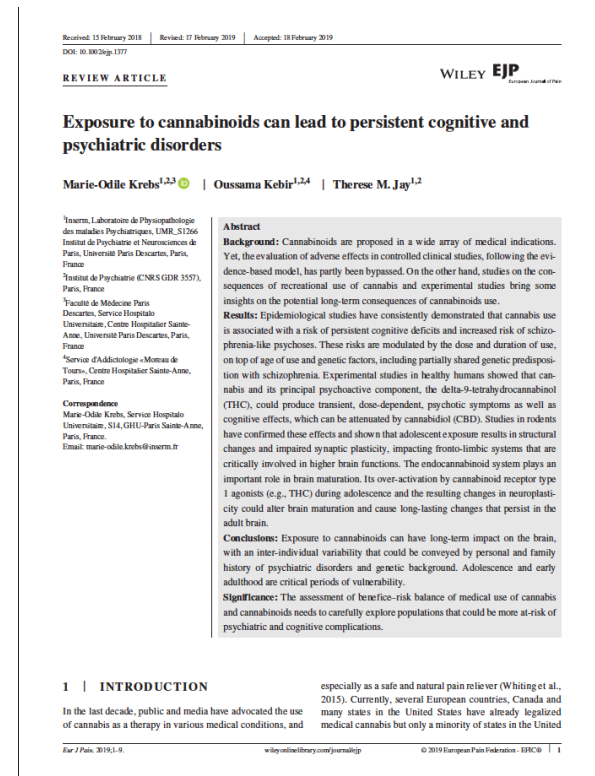
- *Redusert volum* i hjernebarken, særlig prefrontal cortex
- Økt volum i hvit substans
- Færre nevroner
- Færre synapser
- «Synaptic pruning»
- *Juraska & Willing (2017) Brain Research*

I ungdomsfasen (15-25 år) skjer avgjørende modning av hjernen

- 1-2 gangers bruk av cannabis hos 14-åringer:
 - Økt volum i hjernebarken i
 - mediale prefrontal cortex
 - mediale temporallapp (sannsynligvis hippocampus)
 - Økningen kom som resultat av cannabis
 - Koblet til lavere score på Perceptual Reasoning
 - Koblet til økt generalisert angst
- *Orr et al. (2019) J. Neurosci*

«Bruk av cannabinoider kan gi varige kognitive og psykiatriske forstyrrelser»

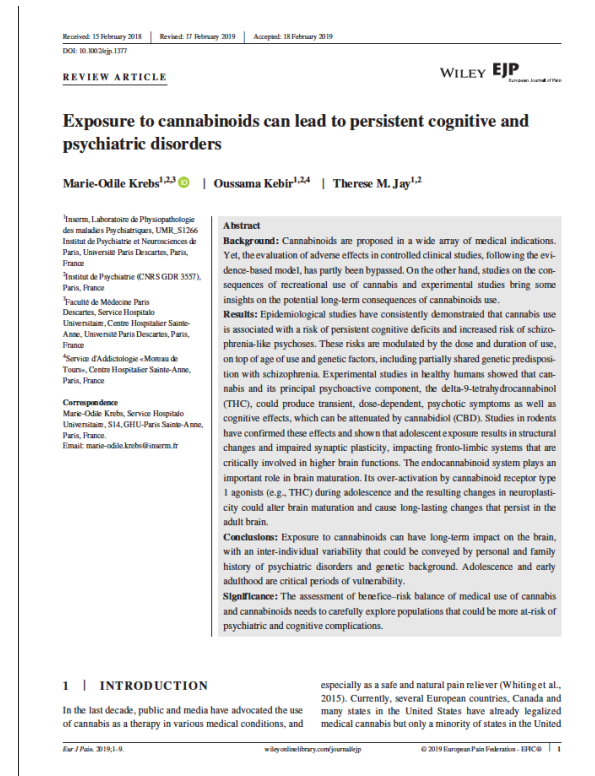
- *Epidemiologiske studier viser konsekvent at cannabisbruk er forbundet med:*
 - økt risiko for kognitiv svekkelse
 - økt risiko for schizofreni-lignende psykose



Krebs et al. (2019) Eur J Pain

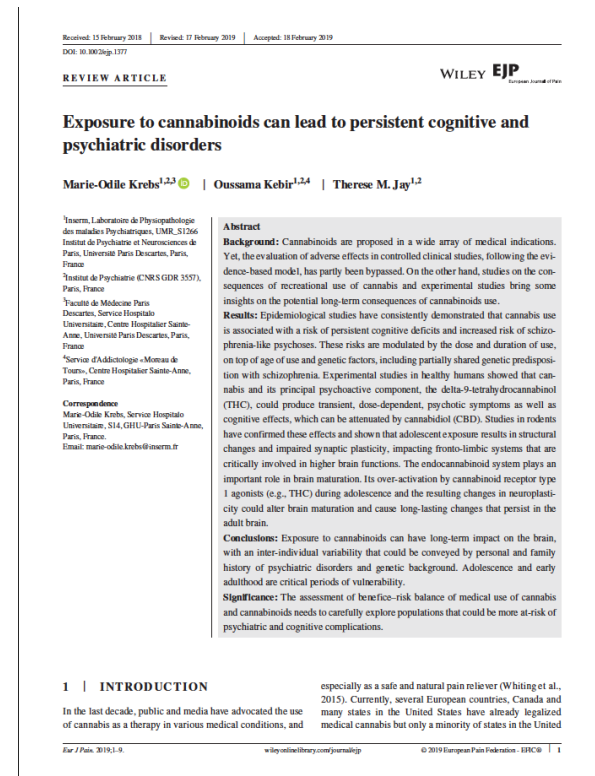
«Bruk av cannabinoider kan gi varige kognitive og psykiatriske forstyrrelser»

- *Eksperimentelle studier* hos friske mennesker viser at cannabis kan gi:
 - doseavhengige psykotiske symptomer
 - doseavhengige kognitive effekter



«Bruk av cannabinoider kan gi varige kognitive og psykiatriske forstyrrelser»

- *Eksperimentelle studier på hjerne hos unge rotter/mus bekrefter resultatene på menneskestudier, og viser:*
 - strukturelle forandringer i hjernen
 - svekket synaptisk plastisitet
 - svekket samspill mellom forntallapp og limbiske strukturer som er viktige for høyere kognitive funksjoner



Eksperimentelle studier av hjerneceller hos forsøksdyr:

- Hippocampus-cellekulturer: THC hemmer dannelse av nye synapser [Kim et al. (2008) *J Pharmacol Exp Ther*]
- Unge rotter: THC gir forstyrrelse eller sammenbrudd i endocannabinoid-signaleringsen, i modning av glutamat-transmitter systemet, og synaptisk «pruning» [Rubino et al. (2015) *Neurobiol Dis*]
- Unge rotter: reduksjon i lengde og antall av dendritter (nervecellutløpere) i hippocampus, som leder til svekket hukommelse målt ved atferd i en radius-labyrint [Rubino et al. (2009) *Hippocampus*]

Hva med psykososial fungering?

- Ungdommer og unge voksne: psykologiske studier
 - cannabisbruk er forbundet med svekket psykososial fungering [*Foster et al. (2018) Psychol Med*]
 - cannabisbruk forstyrrer bearbeidelse av emosjoner [*Troup et al. (2016) PLOS ONE*].
- Her trengs eksperimentelle dyrestudier på hjernebark og limbiske strukturer

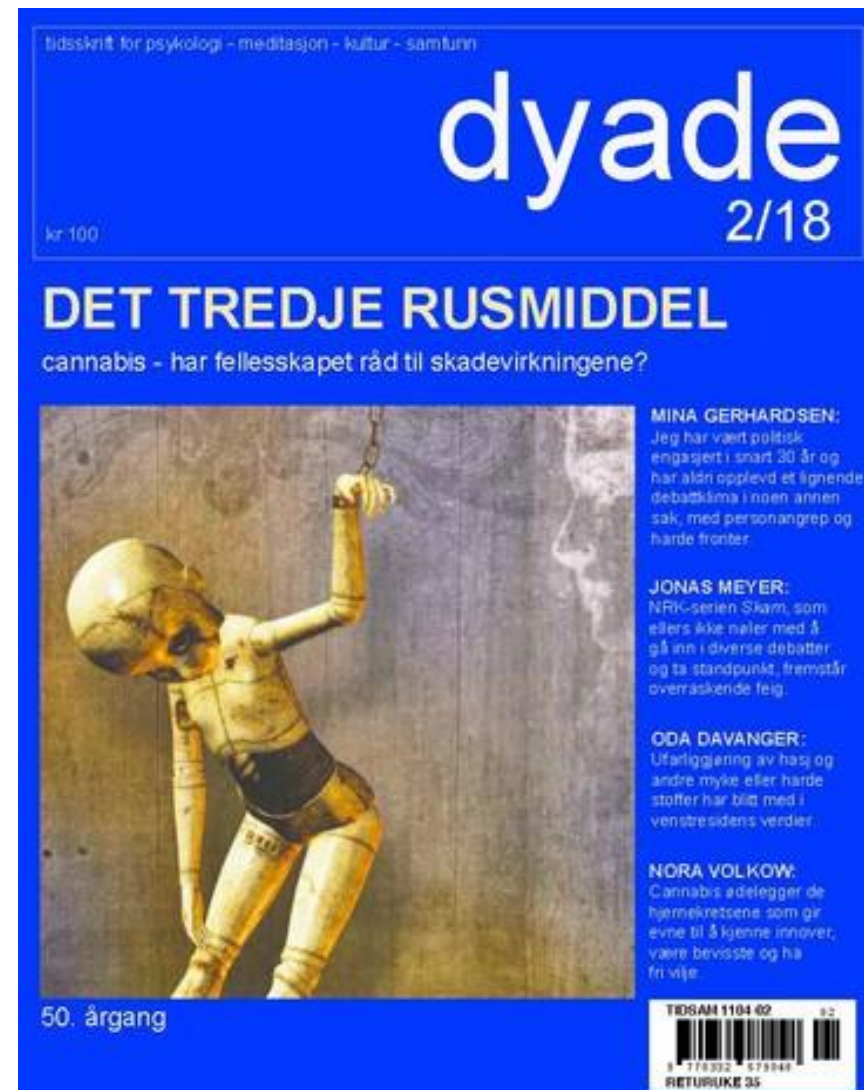
Take-home message

Hasj og marihuana

- Reduserer motivasjon
- Reduserer kognitive evner
- Påvirker utvikling av hjernen hos unge
- Reduserer evnen til motorisk kontroll
- Les mer i Dyade

Spørsmål:

- Hvorfor har dette sjelden blitt nevnt i den offentlige debatten som foregår for tiden?



Zamberletti et al., 2016

