

Oslo den 2 april, 2016

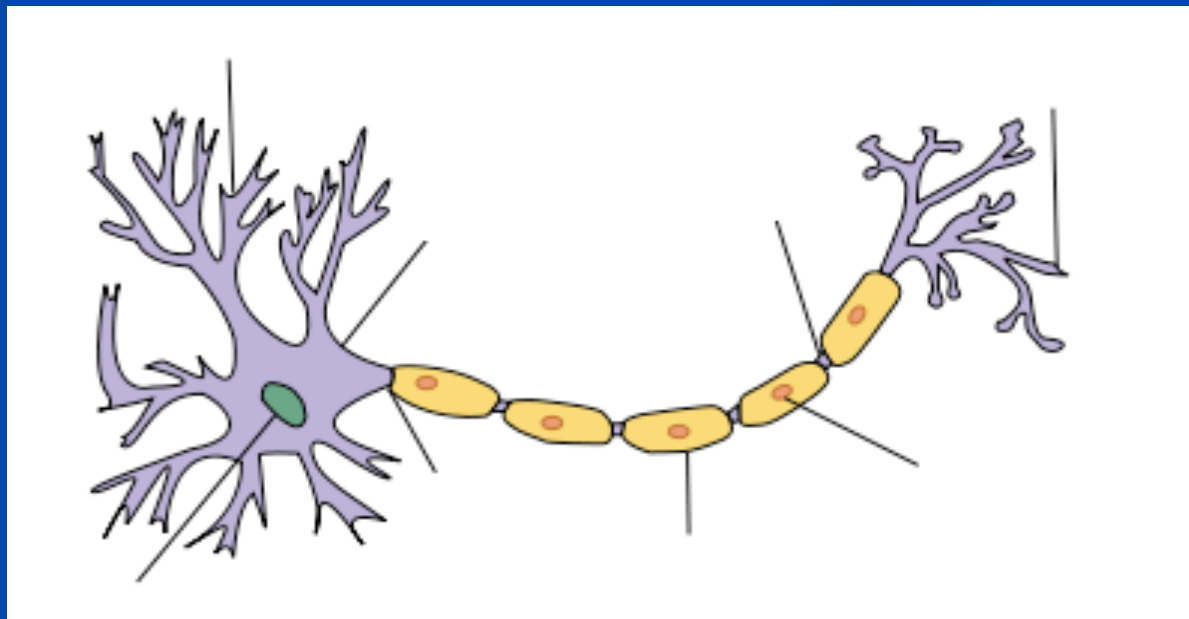
Är cannabis farligt?

Fred Nyberg,
Institutionen för farmaceutisk biovetenskap,
Uppsala universitet

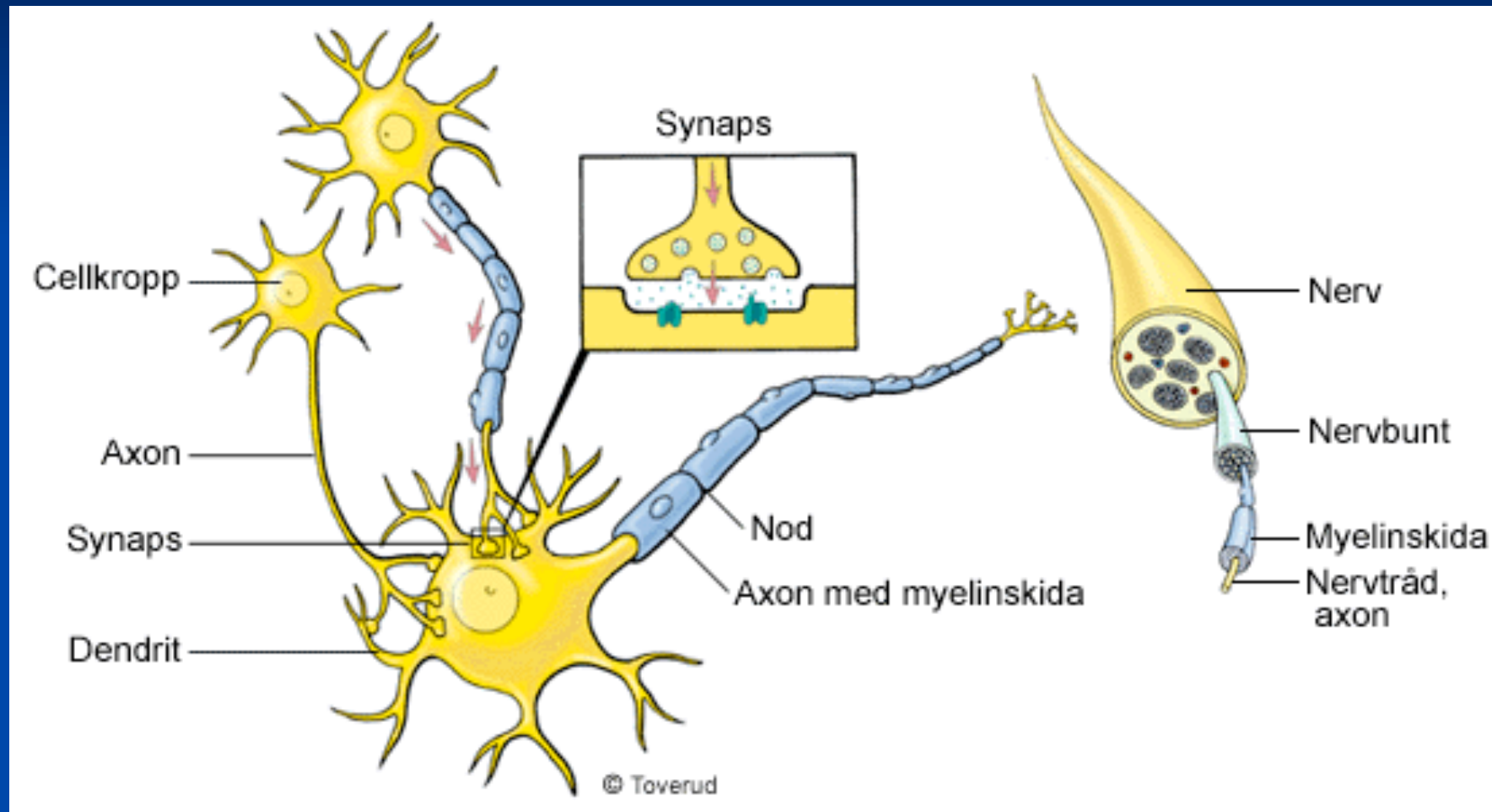
Hjärnan

En vuxen hjärna består av ungefär 100 miljarder nervceller som var och en kan stå i kontakt med 1000 andra celler. Exakt vilka kopplingar som etableras till våra signalbanor beror bland annat på vilken stimulans som hjärnan utsätts för under de första levnadsåren och senare i livet.

Vad gör cannabis med mina hjärnceller?



Nervceller kommuniserar med varandra



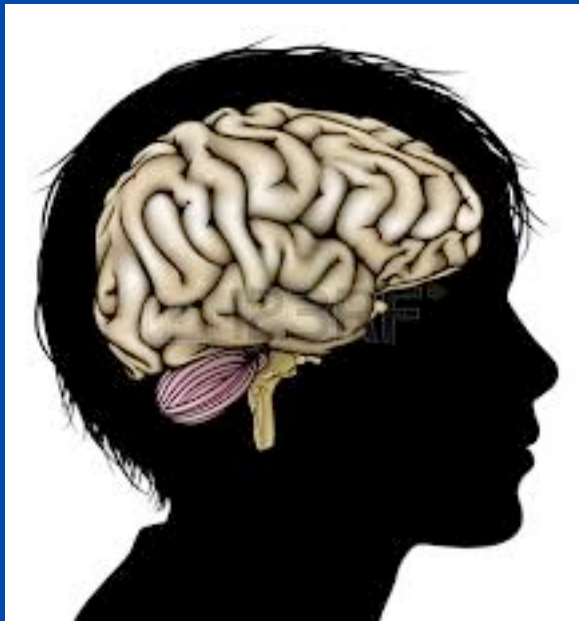


UPPSALA
UNIVERSITET

Hjärnans utveckling

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Vikten av den nyfödda hjärnan är 350-400 gram, ungefär 10 procent av kroppsvikten. Detta kan jämföras med den vuxna hjärnans ca 1,4 kg, vilket bara utgör ca 2 % av kroppsvikten.



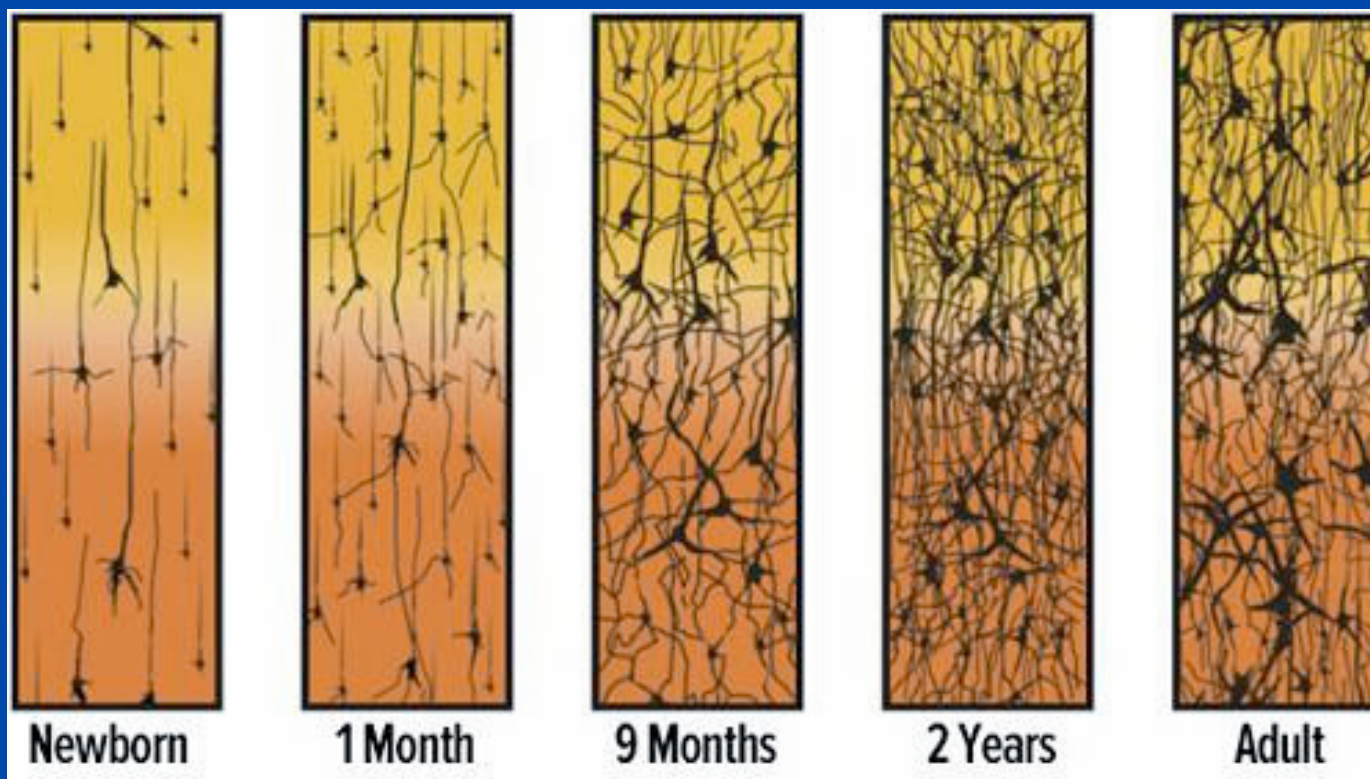


UPPSALA
UNIVERSITET

Utveckling av neurala nätverk

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Från 11 år börjar hjärnans oanvända neurala nätverk att skäras bort. Endast de mest använda blir kvar för att bli en permanent del av den vuxna hjärnan, men sällan använda nät försvinner.



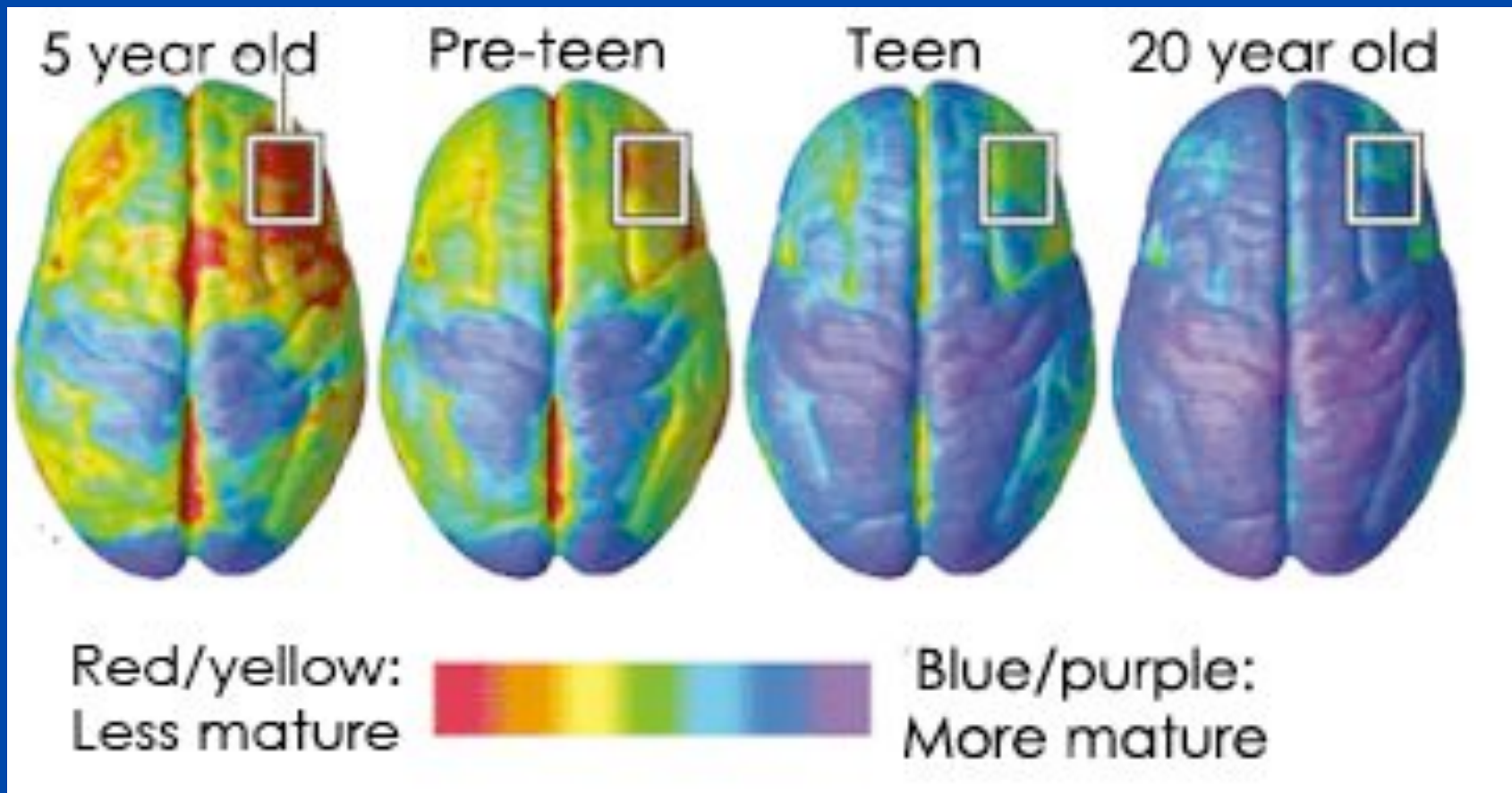


UPPSALA
UNIVERSITET

Hjärnans mognad (mature)

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

NIDA





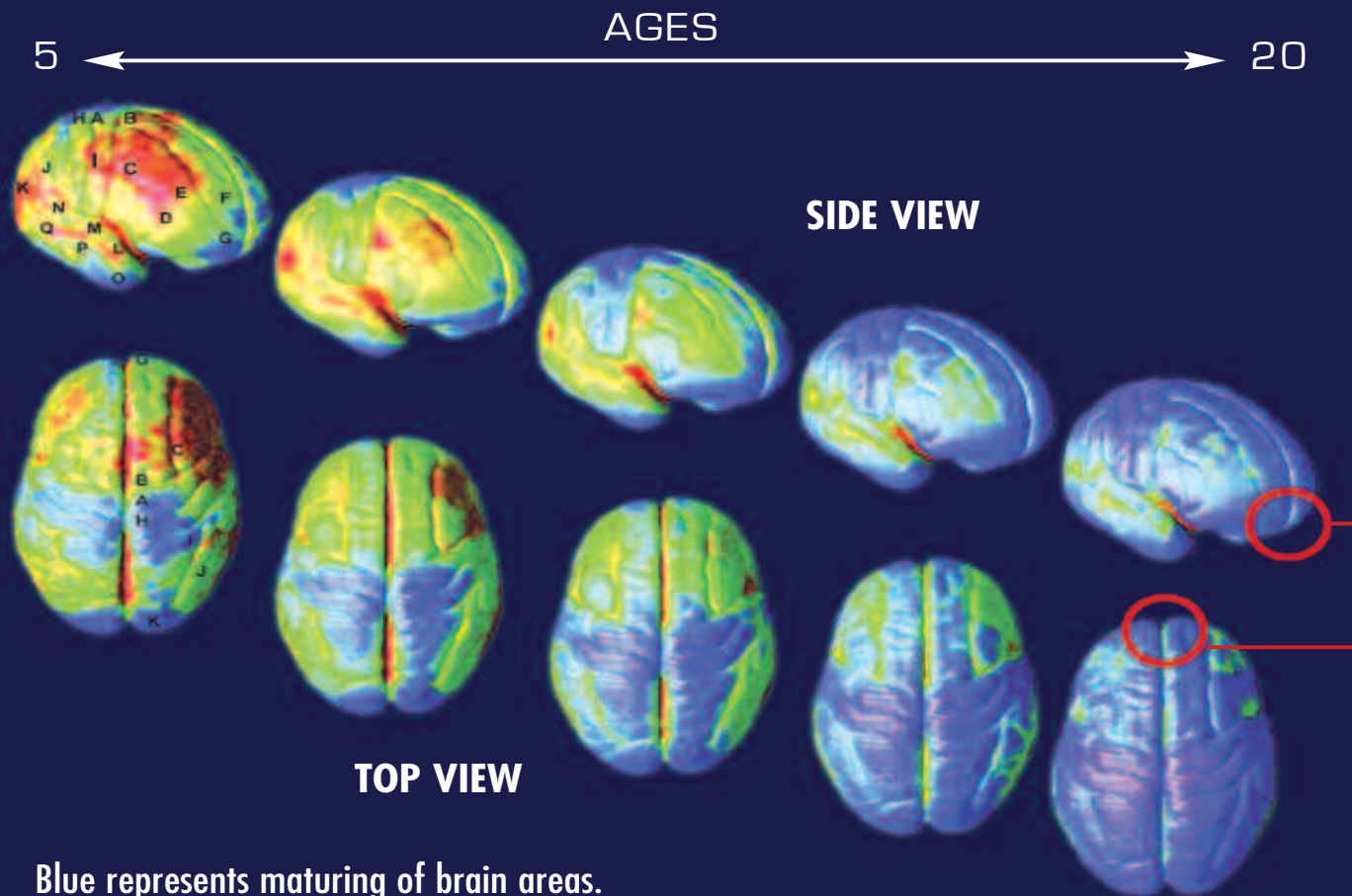
UPPSALA
UNIVERSITET

Hjärnans mognad i ungdomsåren

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

IMAGES OF BRAIN DEVELOPMENT IN
HEALTHY CHILDREN AND TEENS (AGES 5-20)

NIDA



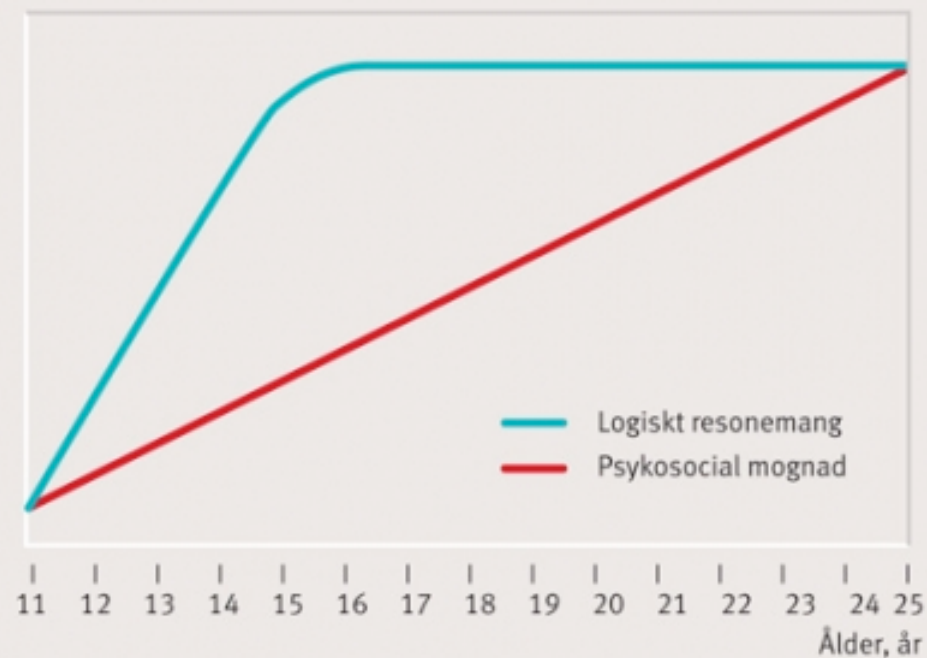


UPPSALA
UNIVERSITET

Logiskt tänkande och social mognad

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

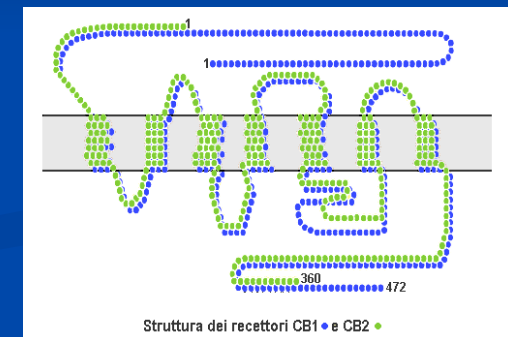
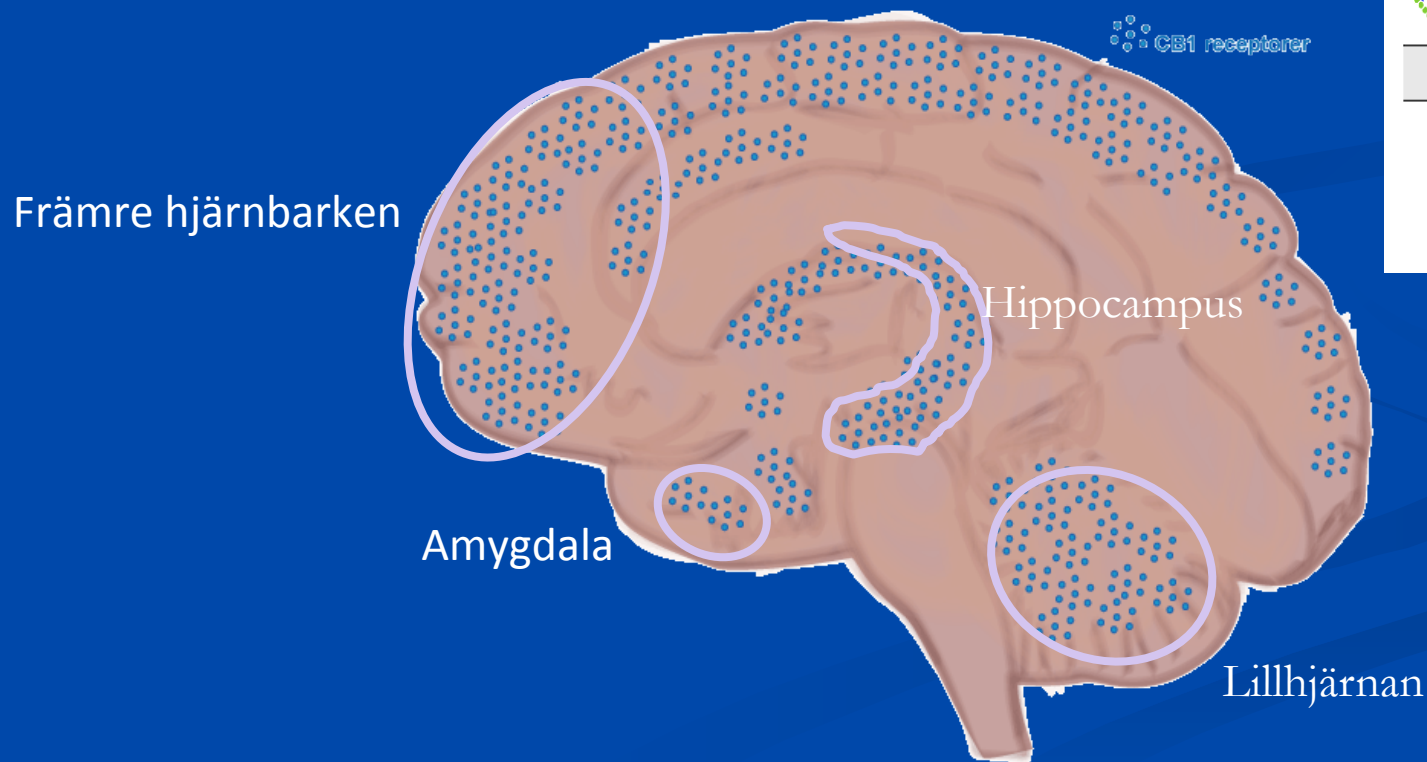
Hypotetisk modell över utvecklingen av logiskt tänkande kontra psykosocial mognad. Trots att det logiska tänkandet når vuxen nivå vid 16 års ålder fortsätter psykosociala förmågor, såsom impulskontroll, framtidsplanering eller motstånd mot frestelser, att utvecklas in i tidig vuxenålder.



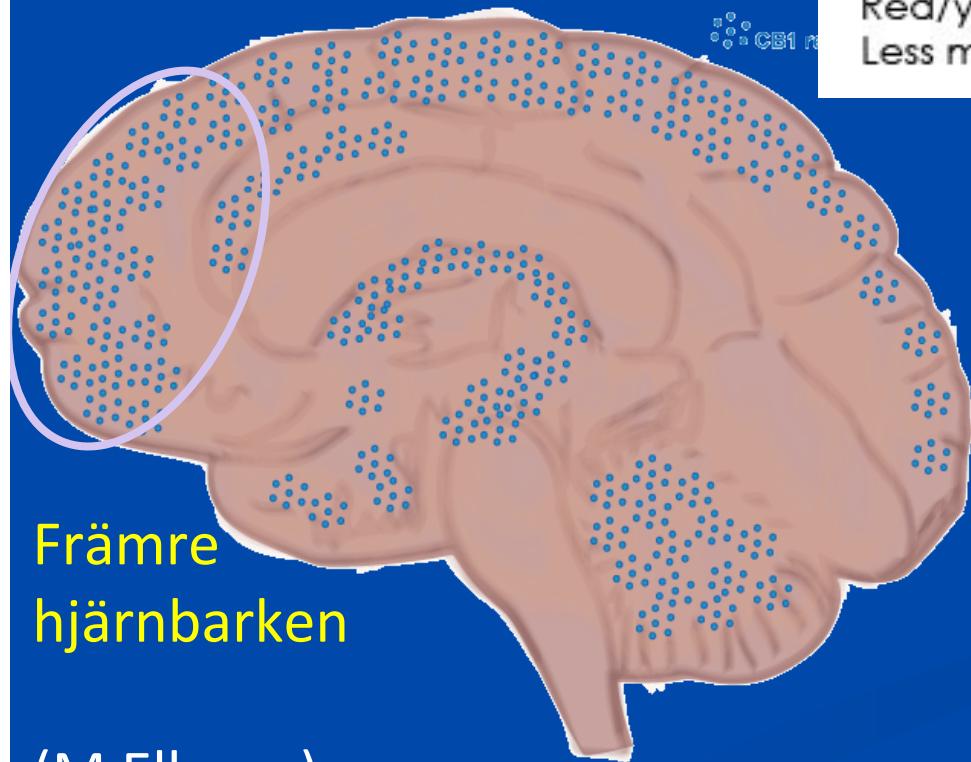
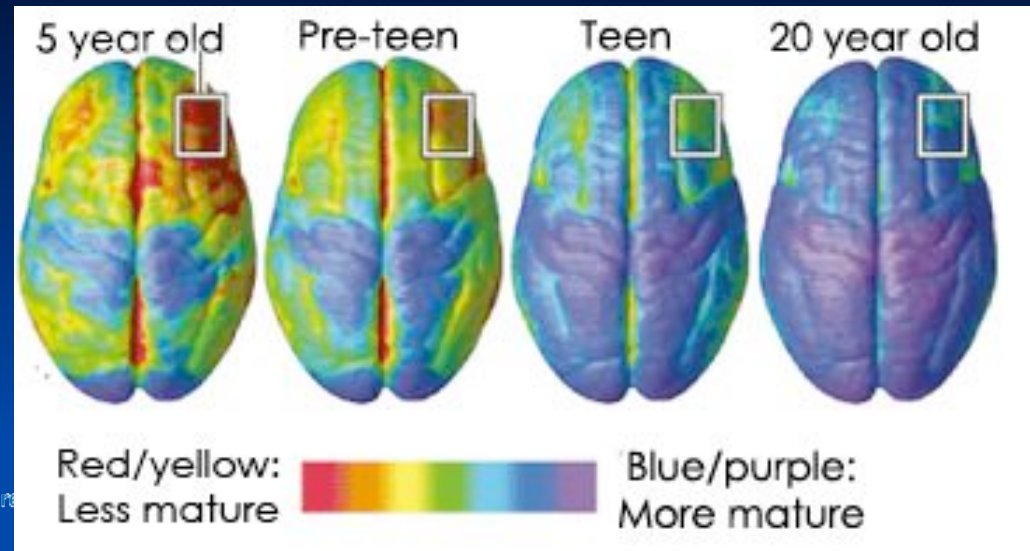
Steinberg L. Risk taking in adolescence. New perspectives from brain and behavioral science. *Curr Dir Psychol Sci.* 2007;16(2):55-9.

THC skadar den unga hjärnan

Cannabis (THC) aktiverar CB1 receptorer i hjärnregioner associerade med kognitiva funktioner, koordination och motorik, mental health (psychosis) så väl som områden kopplade till beroende, beslutsfattande och omdöme (Framloben särskilt sårbar)



Främre hjärnbarken – frontalloben (NIDA)!



Främre
hjärnbarken

(M Ellgren)

Utvecklingen av främre
hjärnbarken från tonåren
till 20-25 års-åldern utgör
skillnaden i mognad
mellan barn och vuxna!



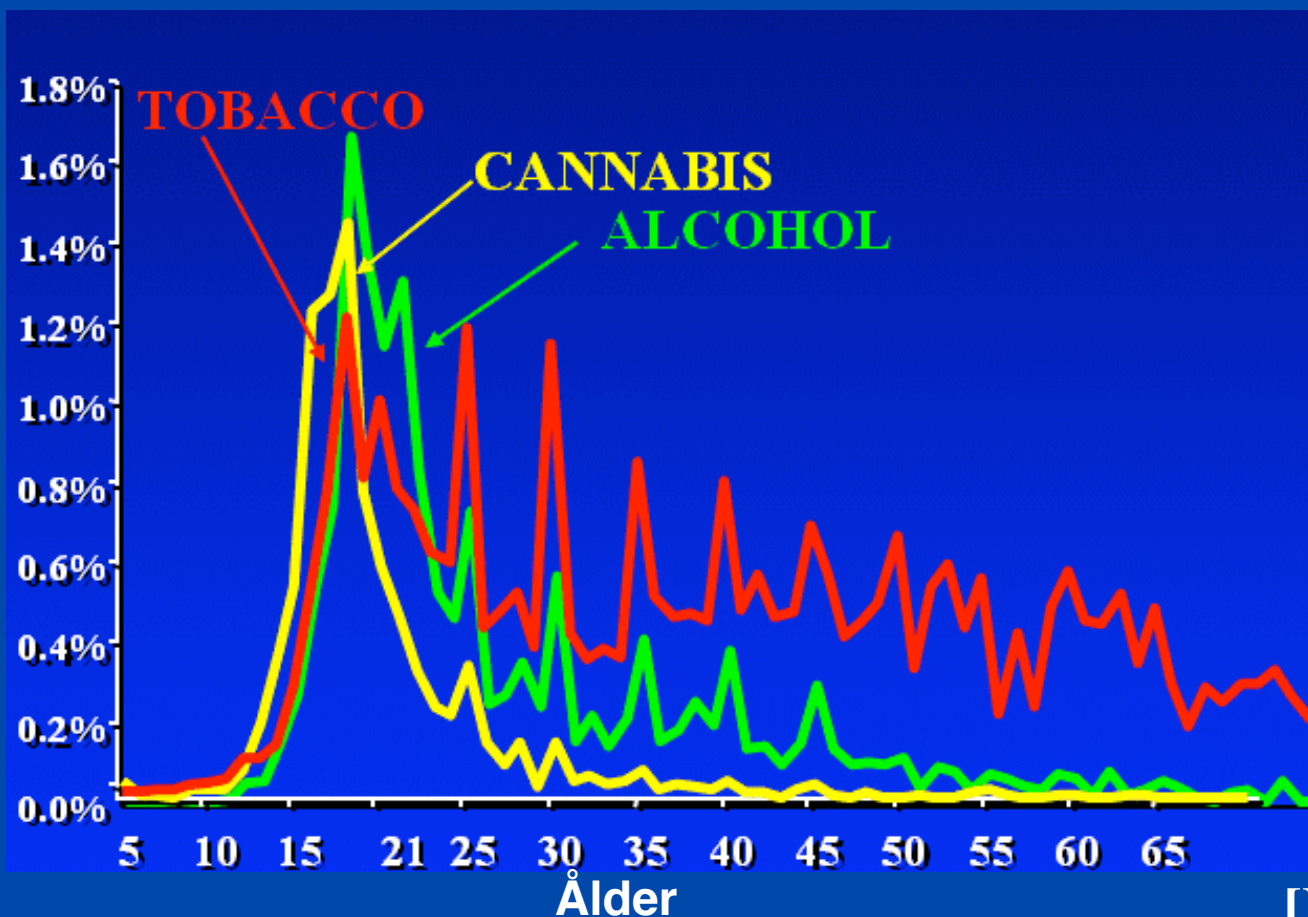
UPPSALA
UNIVERSITET

Ungdomar är mest utsatta

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

De flesta debuterar i unga år!

% hos vilka
ett beroende
Debuterar
vid en given
ålder (enligt
DSM-IV)



[NIDA]

Oslo den 2 april, 2016

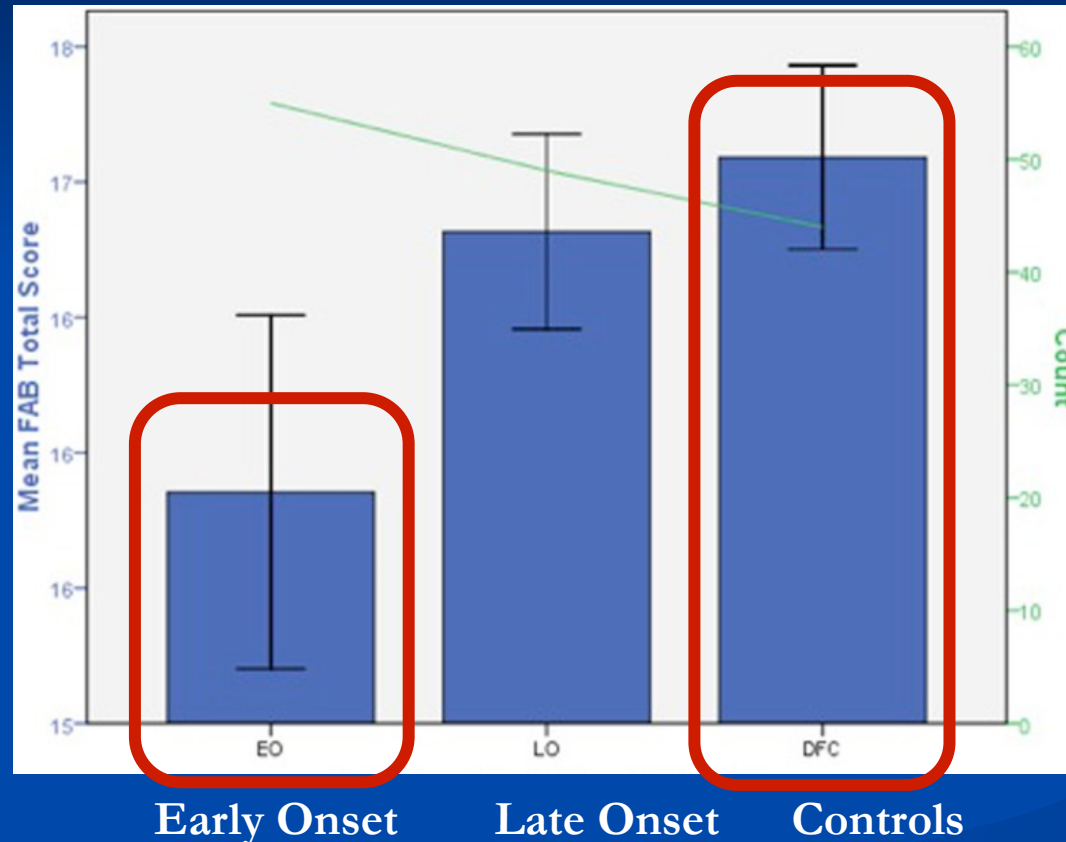
Vad säger cannabisforskningen?

Före 1990-talet mitt visste vi väldigt lite om hur cannabis påverkar hjärnans plasticitet både kemiskt och strukturellt

(Forskningsdata baserade på marijuana med låga THC-halter)

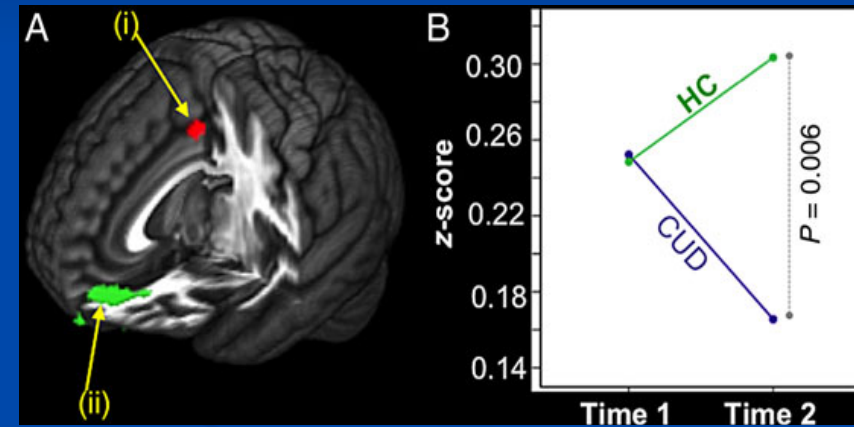
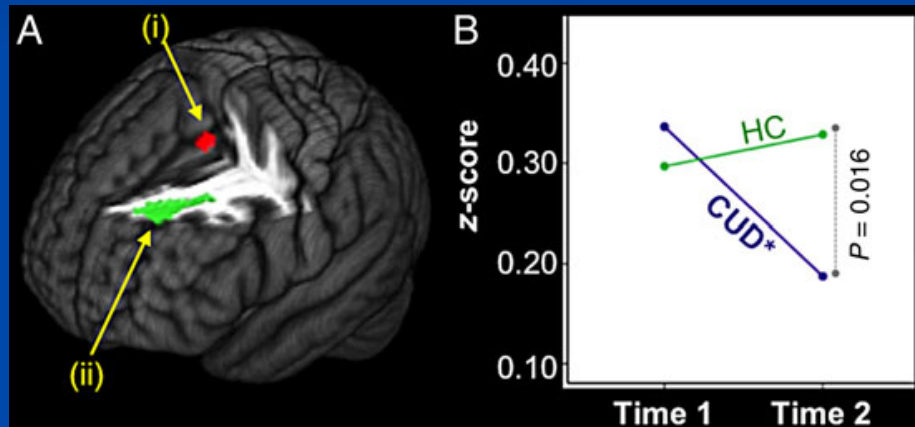
Först in på 2000-talet började vi få tillräckliga verktyg att ta reda på detta.

Skadorna i hjärnan är kopplade till ålder vid drogdebuten



Deficits in mean total Frontal Assessment Battery (FAB) total score in early adolescent MJ use onset (EO, $n=49$), late adult onset (LO, $n=55$), and control groups (DFC, $n=44$) lower scores indicate impairment; adapted from Fontes et al., 2011) Lisdahl KM(1), Gilbert ER, Wright NE, Shollenbarger S. *Front Psychiatry*. 2013 Jul 1;4:53. 2013.

Ungdomar som använder cannabis (CUD) får med tiden tydligt försämrad funktionell konnektivitet (förbindelsen/anslutningen) mellan vitala strukturer i hjärnan



Cerebral Cortex, 2016

Adverse Effects of Cannabis on Adolescent Brain Development: A Longitudinal Study

Jazmin Camchong¹, Kelvin O Lim^{1,2} and Sanjiv Kumra¹



UPPSALA
UNIVERSITET

Vad säger den samlade forskningen idag?

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Långvariga hjärnskador av Cannabis (bekräftade med hjärnavbildningsstudier)

Främst unga är i risk...

- (1) Försämrad kognition (sänkt IQ)
- (2) Försämrad motorik/koordination
- (3) Psykisk ohälsa (Psykosrisk)
- (4) Beroende



UPPSALA
UNIVERSITET

Cannabis & schiz. påverkar hjärnans struktur

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Förändring av formen hos striatum (en region associerad med eufori och beroende men också med schizofreni). Områden där den grå substansen minskar (blå) och områden där den ökar (röd)

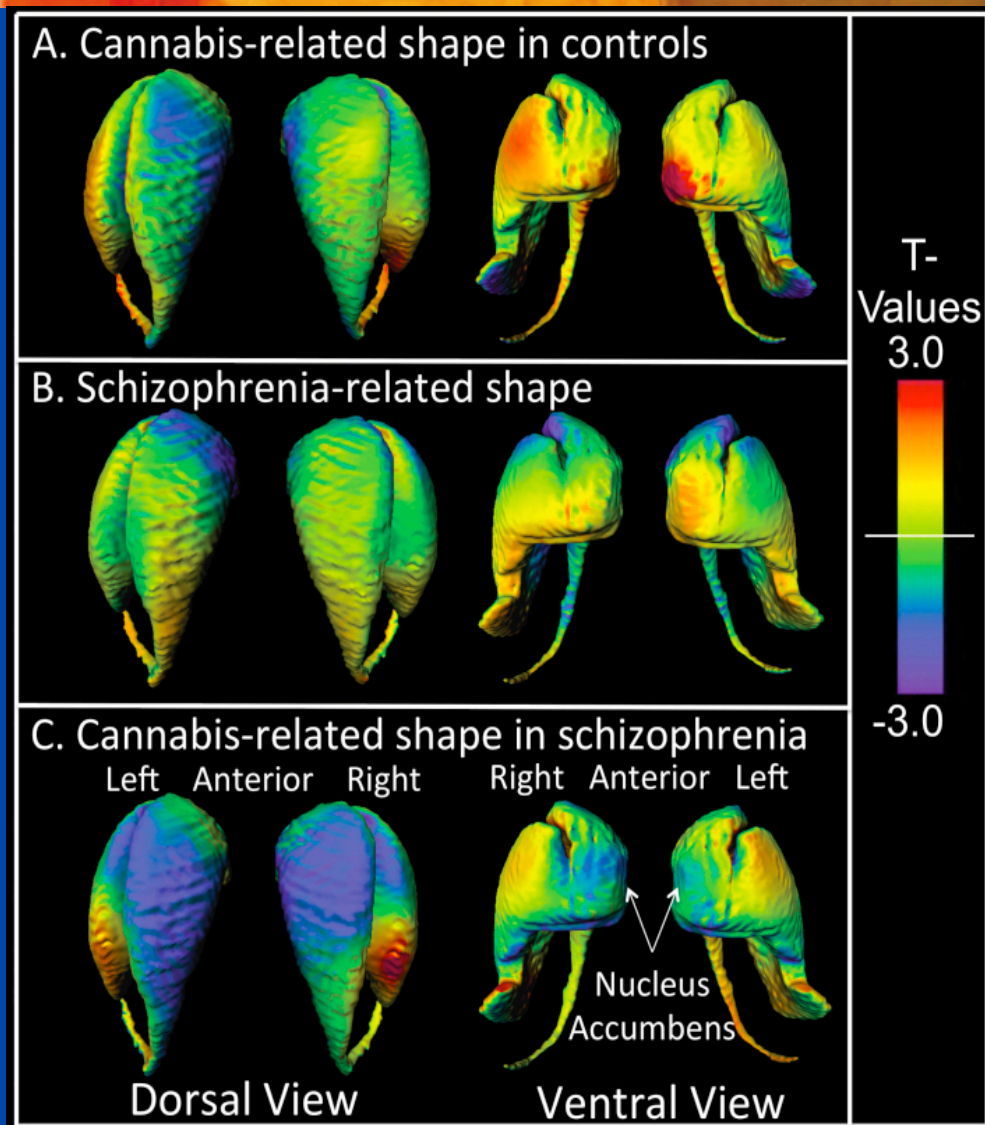
A: Kontr.-Cannabis vs Kontr.-ren

B: Scz-ren vs Kontr.-ren

C: Scz-Cannabis vs Scz-ren

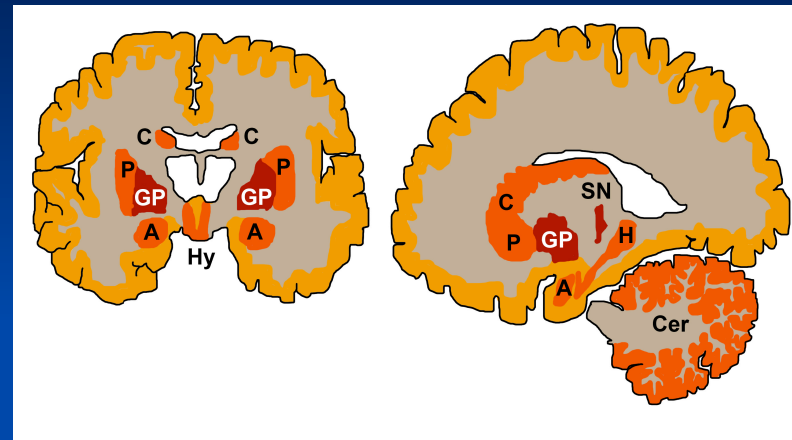
MJ Smith et al.: Schizophrenia Bulletin
vol. 40 no. 2 pp. 287–299, 2014

Vad beror volymförändringen på?



Försämrad koordination

Flera inblandade i två nyzeeländska flygolyckor, 2010 och i januari i 2014, hade spår av cannabis i blodet. Utredarna kan inte med säkerhet säga att intag av hasch eller marijuana orsakade olyckorna, men uttrycker stor oro. (TT)



“Marijuana use was a contributing cause to a fatal plane crash in the Northwest Territories 18 months ago, says the Transportation Safety Board”.

Aktivering av CB1 receptorer i gliaceller (mikroglia) ligger bakom en försämrad funktion i cerebellum (lillhjärnan) som fås vid upprepat intag av cannabis.

Laura Cutando et al. 2013 J Clin Invest 123:2816-2831.



UPPSALA
UNIVERSITET

Cannabis: motorik och koordination

Datorsimulerad bilkörning

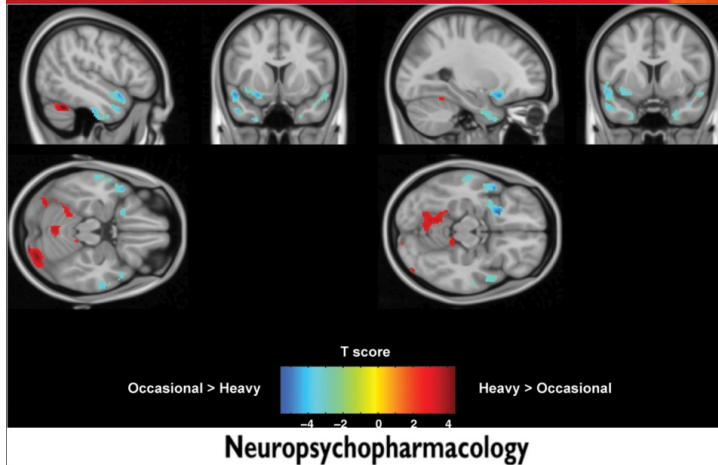
Aktivering av CB1 receptorer i gliaceller (mikroglia) ligger bakom en försämrad funktion i cerebellum (lillhjärnan) som fås vid upprepat intag av cannabis.
Laura Cutando et al. 2013 J Clin Invest 123:2816-2831.



UPPSALA
UNIVERSITET

Cannabis påverkar hjärnans struktur

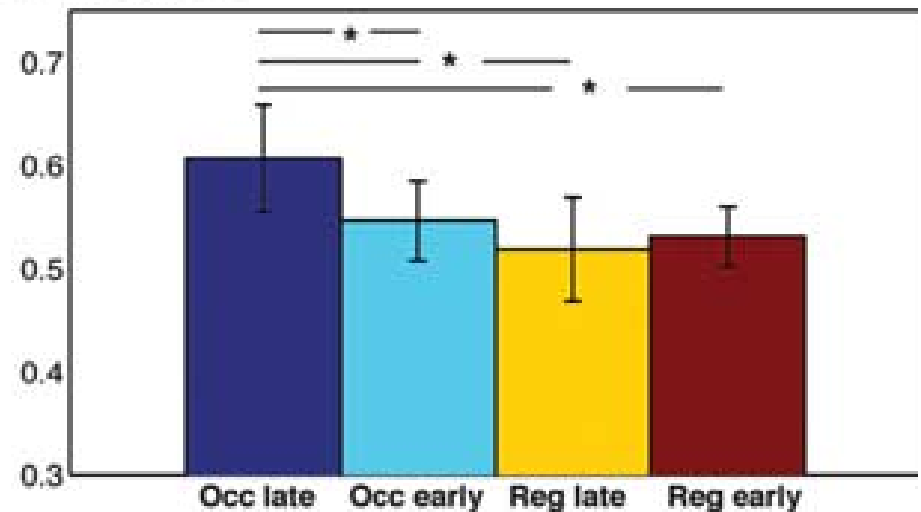
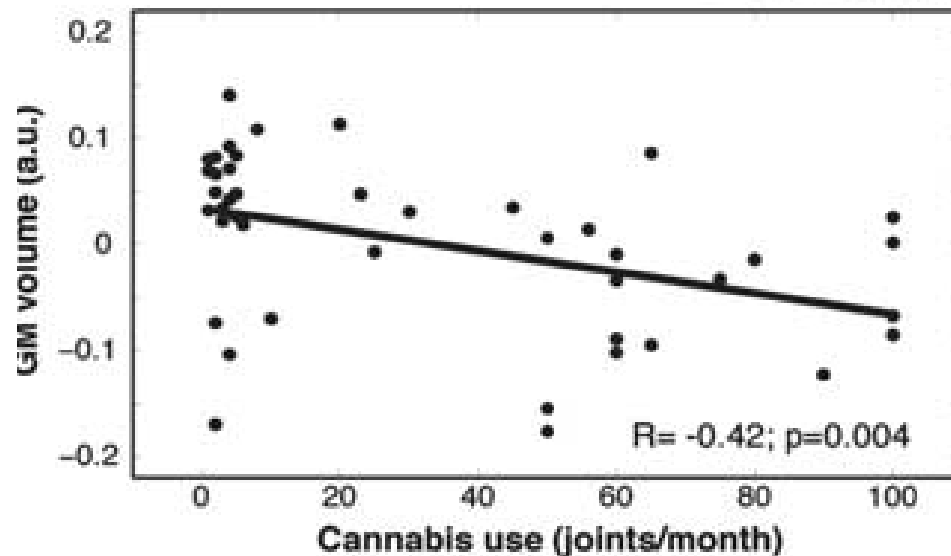
U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE



Volymen av den grå substansen minskar hos de som frekvent använder cannabis jämfört med de som bara röker tillfälligtvis

Battistella et al.: Neuropsychopharmacology (2014) 39, 2041–2048. Long-term effects of cannabis on brain structure.

Left parahippocampal gyrus



Vad vet man om cannabis och IQ?

Den longitudinella studien i Dunedin

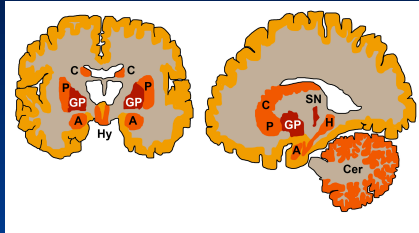
Age	Year	Number	Percent
Birth	1972-73		
3	1975-76	1,037	100%
5	1977-78	991	96%
7	1979-80	954	92%
9	1980-82	955	92%
11	1983-84	925	90%
13	1985-86	850	82%
15	1987-88	976	95%
18	1990-91	993	97%
21	1993-94	992	97%
26	1998-99	980	96%
32	2004-05	972	96%
38	2010-12	957	95%



En framåtblickande studie av 1.037 ungdomar (på Nya Zeeland) som följts sedan 3-4 års åldern och sedan c:a vartannat eller vart tredje år har följt upp med intervjuer upp till 38 års åldern. De testades med avseende på IQ i 13-års åldern (1985 – 1986) och sedan när de fyllt 38 år (2005 – 2006). Från 18-årsåldern diagnostiserades de för cannabisberoende.

Madeline H Meier et al., PNAS 2012

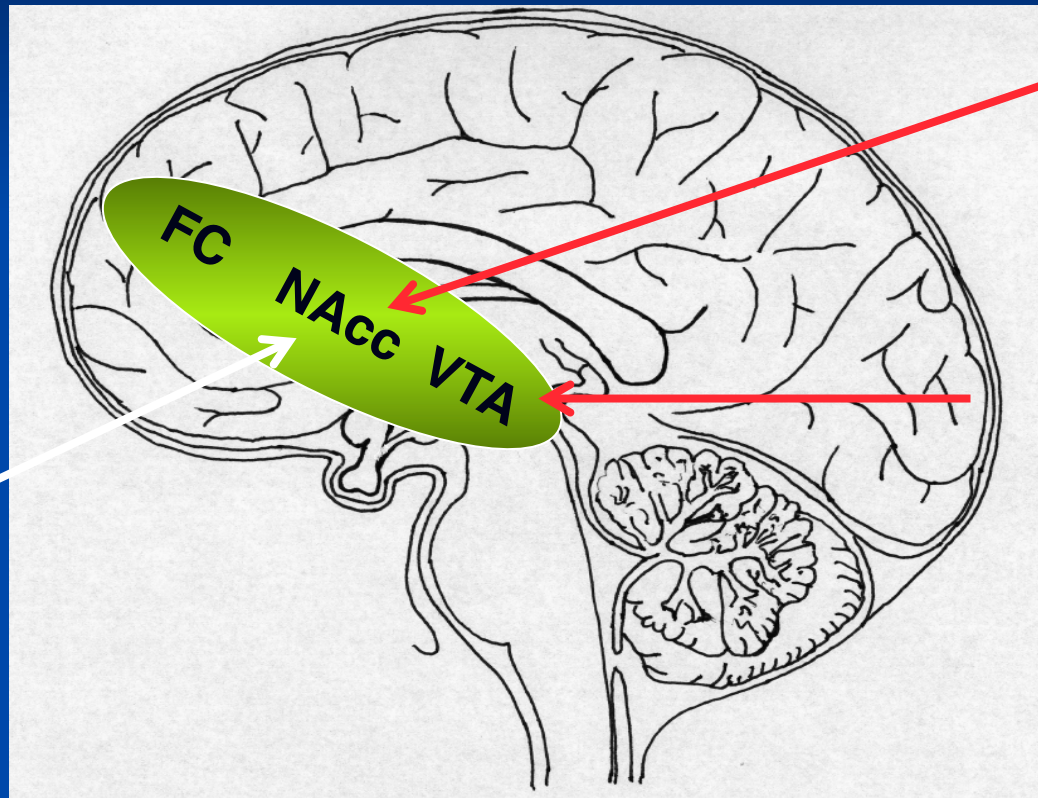
Man märker det inte själv!



McClure EA, Lydiard JB, Goddard SD, Gray KM. Objective and subjective memory ratings in cannabis-dependent adolescents. *Am J Addict.* 2014 Nov 6.

- Endast 10% uppger att de har allvarliga minnesförluster
- De som uppgav “allvarliga minnesproblem” skiljde sig inte i minnestester från de som uppgav “inga problem”
- Minnesfunktionen påverkades av cannabis beroende på både dos och tidslängden för användning

Belöningsystemet



Amfetamin
Kokain
Ecstasy
Khat
Mefedron

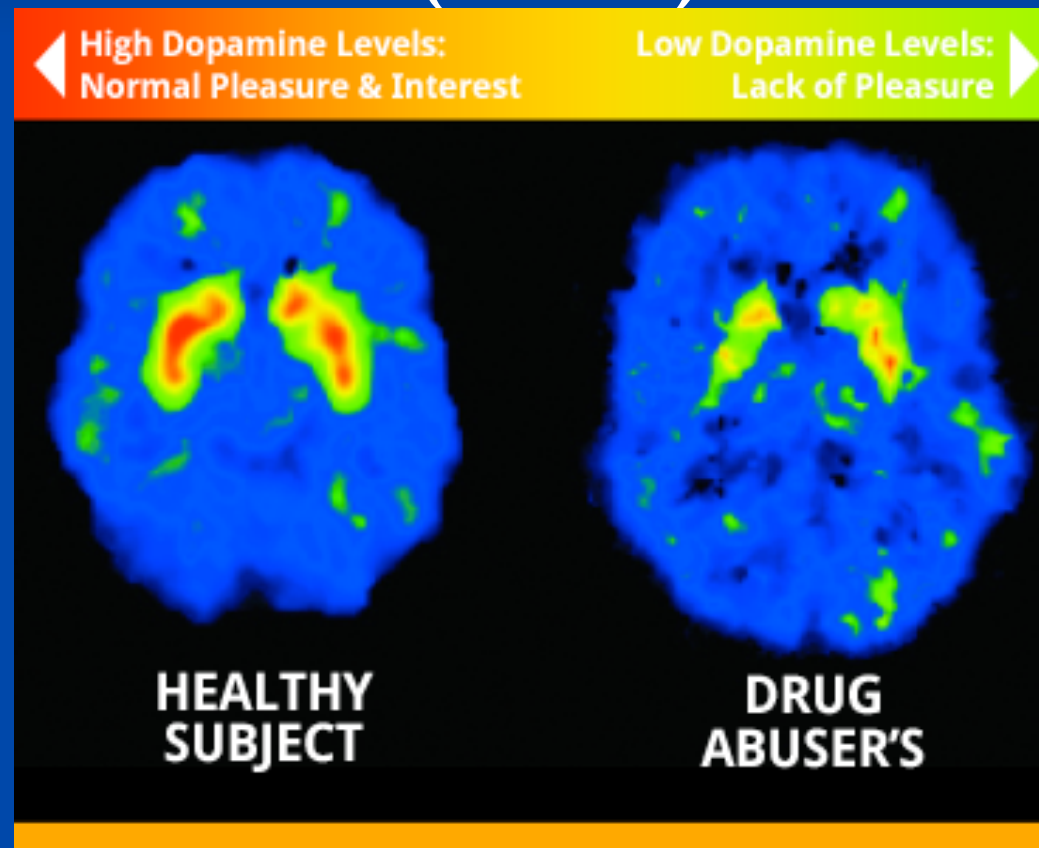
Alkohol
Cannabis
Nikotin
Opiater

Dopamin

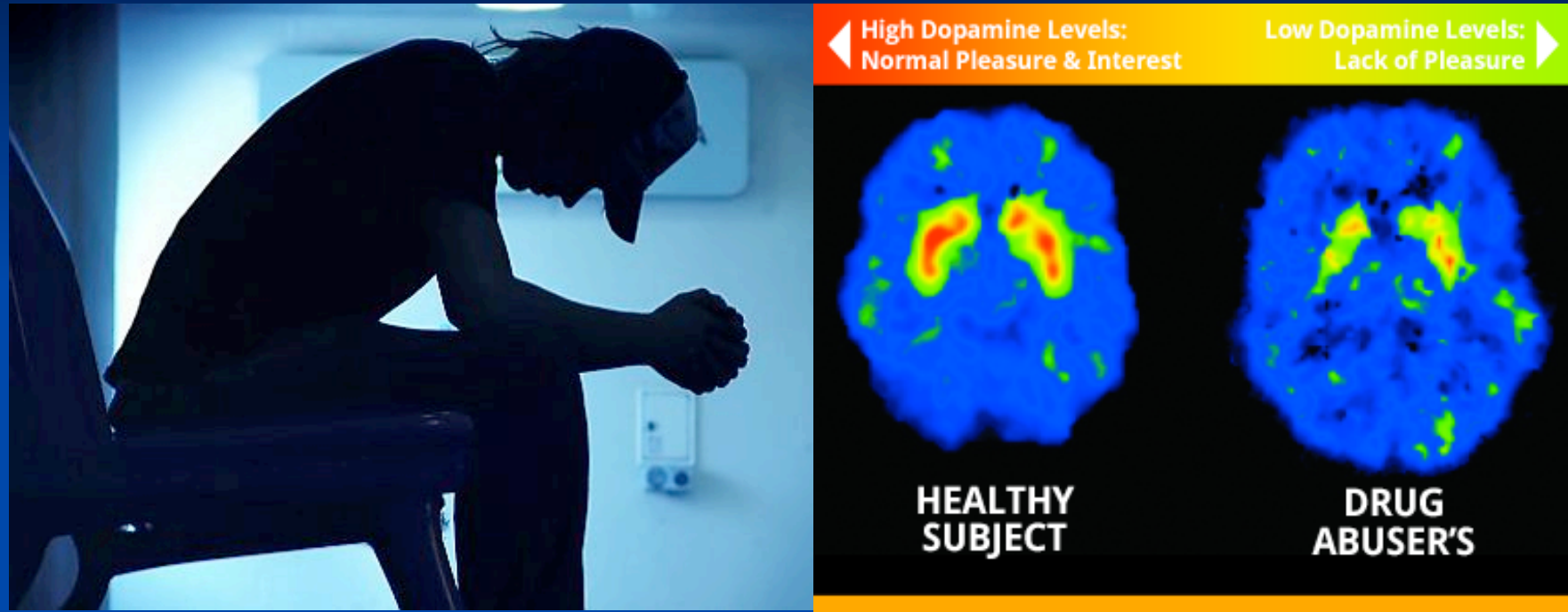
FC: Frontal cortex
NAcc: Nucleus accumbens
VTA: Ventral tegmental area

Även cannabis påverkar alltså dopaminsystemet i hjärnan...som andra droger

Vilket är av betydelse för utveckling av beroende
(NIDA)



Försämrar förmågan att uppleva belöning...



Nora Volkow (NIDA, USA):

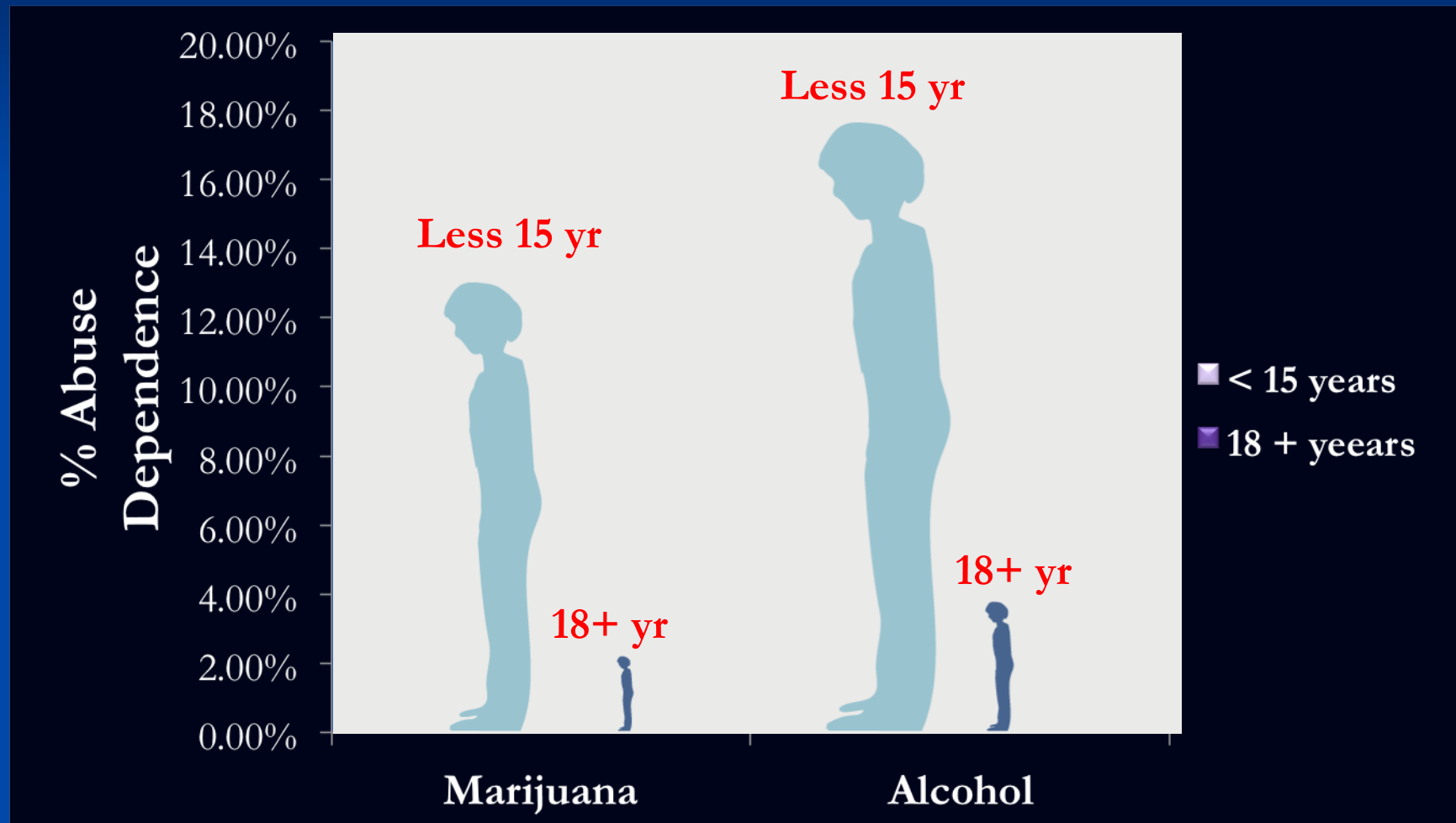
Frekventa marijuana rökare svarar sämre på
Stimulering av dopaminfrisättning

(PNAS 014 Jul 29;111(30):E3149-56)

Beroende av Marijuana eller Alkohol

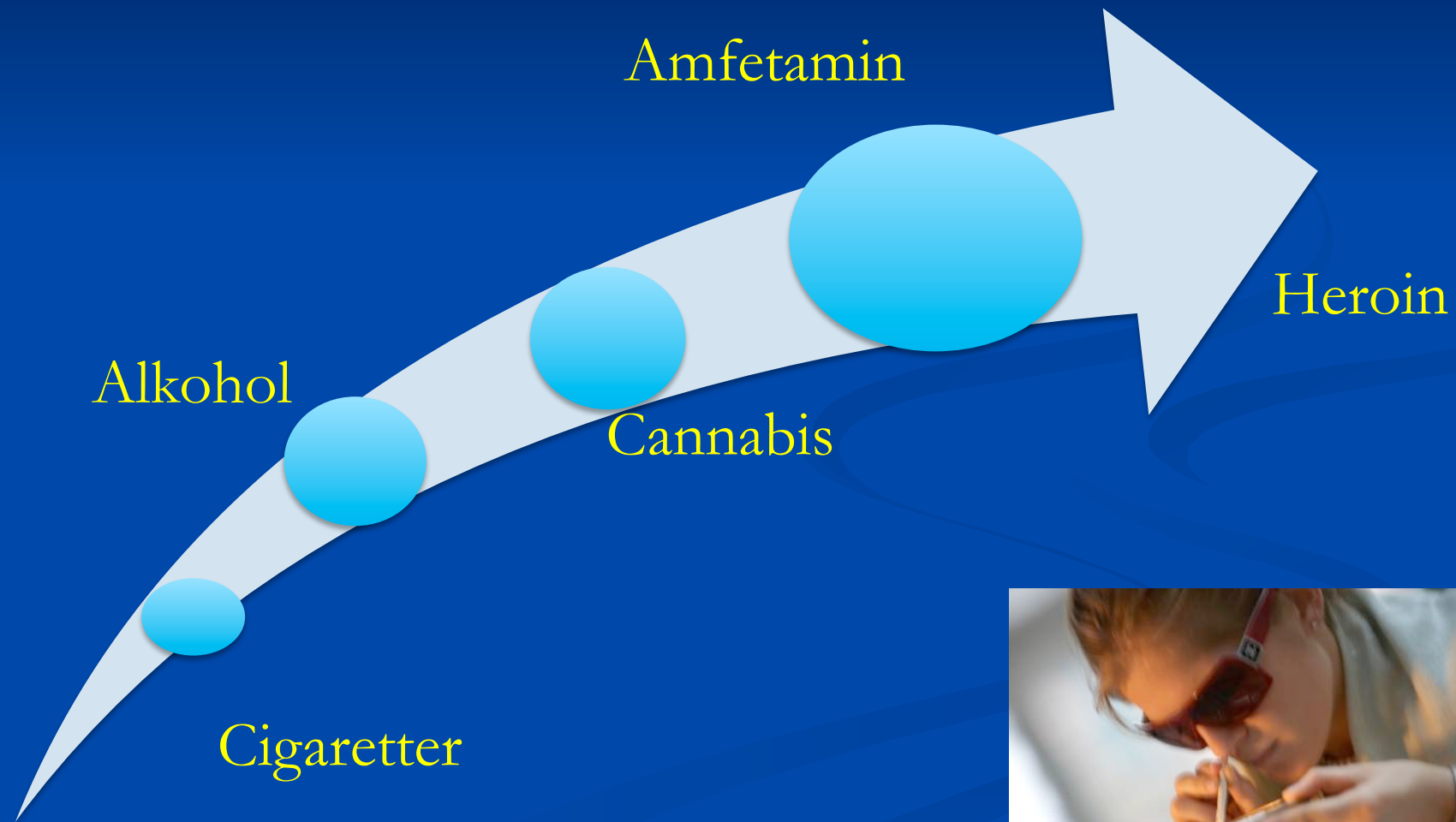
5-6 gånger högre risk om man börjar före 14

Age at first use and abuse/dependence as adult



”Lättare droger” gör hjärnan känslig för de ”tyngre”

Vägen till tyngre droger Rökning >> Heroin



Ungdomar ersätter alkohol med cannabis?

- Nästan alla som använt cannabis dricker också alkohol (98 %).
- Alkoholkonsumtionen är högre bland de som använt cannabis.
 - 3 liter bland de som inte använt cannabis
 - 5 liter bland de som testat cannabis
 - 13 liter bland de som använt cannabis 20+ ggr
- Andelen som använt cannabis ökar inte bland de som inte dricker alkohol (CAN, Sthlm, Sverige).

De som röker frekvent använder också cannabis

M. Carmen Míguez*; Elisardo Becoña University of Santiago de Compostela (Spain)

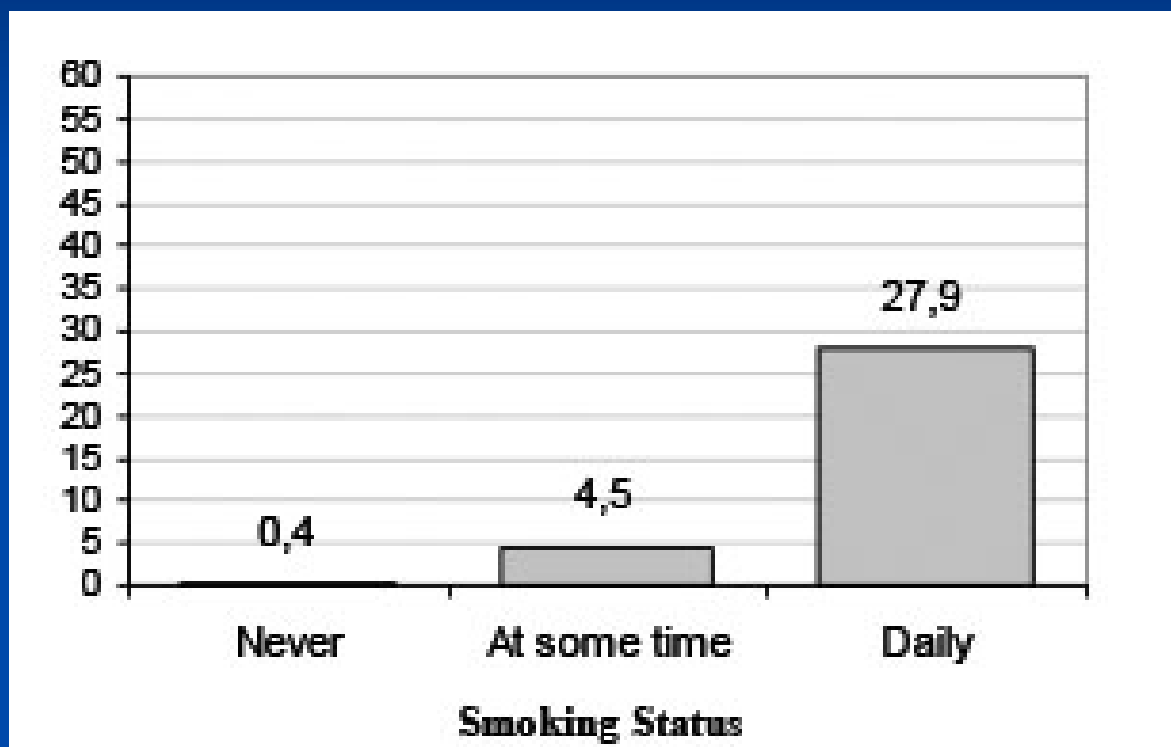


Figure 2. Use of cannabis at least once (%)

Use of cannabis at least once (%) according to smoking frequency

Allvarliga effekter på hjärtkärlsystemet av cannabis....?!

J Am Heart Assoc. 2014; 3:e000638
originally published April 23, 2014,

Health Services and Outcomes Research

Cannabis Use: Signal of Increasing Risk of Serious Cardiovascular Disorders

Background Cannabis is known to be associated with neuropsychiatric problems, but less is known about complications affecting other specified body systems. We report and analyze 35 recent remarkable cardiovascular complications following cannabis use.

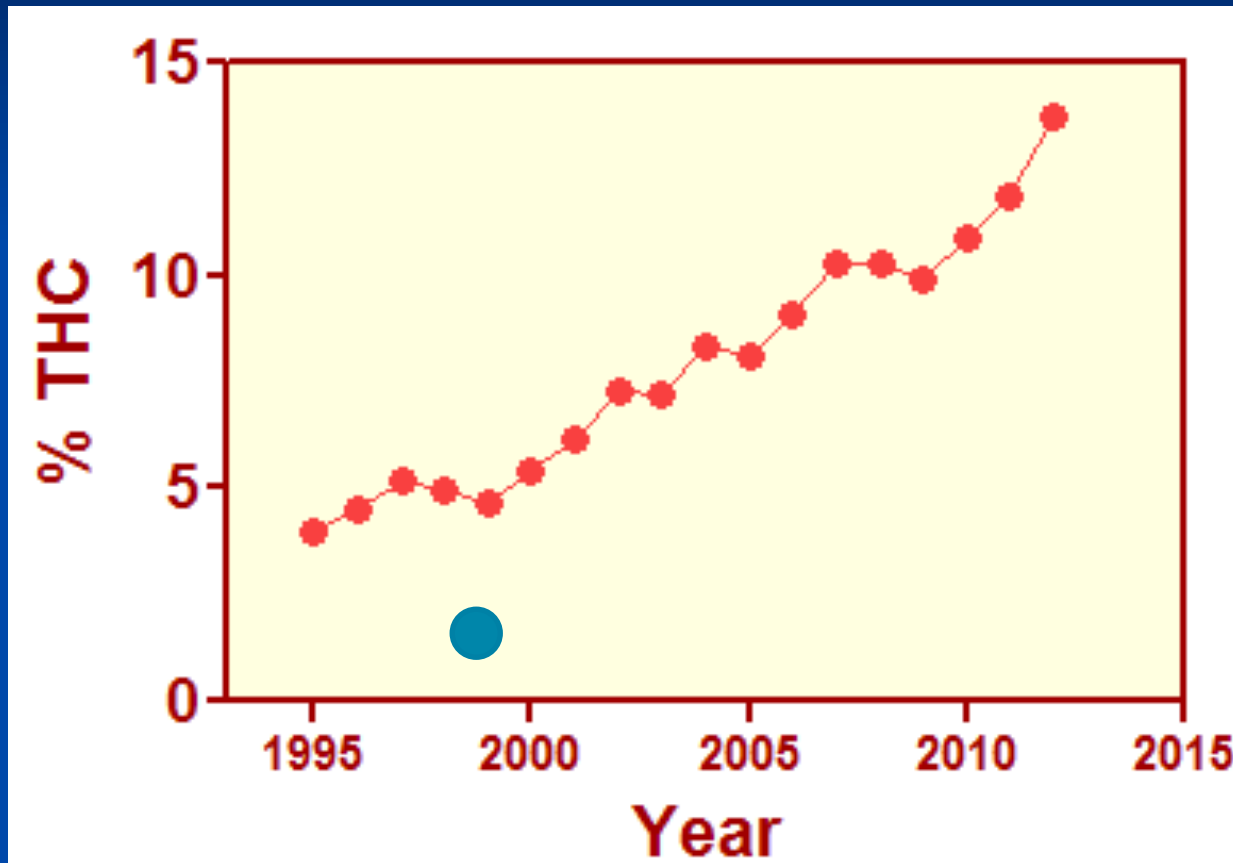


Demographics for adolescents with CUD and HC

	Time 1		Time 2	
	CUD (N = 22)	HC (N = 43)	CUD (N = 22)	HC (N = 43)
Gender (% females)	36.4%	46.5%	–	–
Mean age (SD)	17.0 (2.0)	15.9 (2.9)	18.6 (2.0)	17.4 (2.9)
Parental SES	2.1	1.9	–	–
Number of months bet	19.2 (3.2)	17.5 (4.6)		
WASI full scale IQ***	99.4 (14.4)	116.4 (8.8)	102.2 (15.2)	119.0 (9.8)
Mood*	13.6%	0	31.3%	6.5%
Externalizing***	36.4%	0	–	–
Anxiety	13.6%	2.3%	4.5%	2.3%
Nicotine***	45.5%	0	54.5%	0
Lifetime alcohol (SD)***	203.68 (257.15)	2.23 (7.50)	372.95 (349.36)	15.70 (44.37)
Lifetime cannabis (SD) [†]	1049.86 (637.55)	0	1202.45 (604.49)	12.32 (59.31)

Jazmin Camchong et al., *Cerebral Cortex*, Febr. 2016

THC halten i Marijuana ökar



Påverkan

- Eufori
- Störd motorik
- Störd kognition
- Psykoser
- Beroende

Source: MA ElSohly, NIDA Marijuana Project, **POTENCY MONITORING PROGRAM**
QUARTERLY REPORT NUMBER 119 REPORTING PERIOD: 09/16/2012 - 12/15/2012

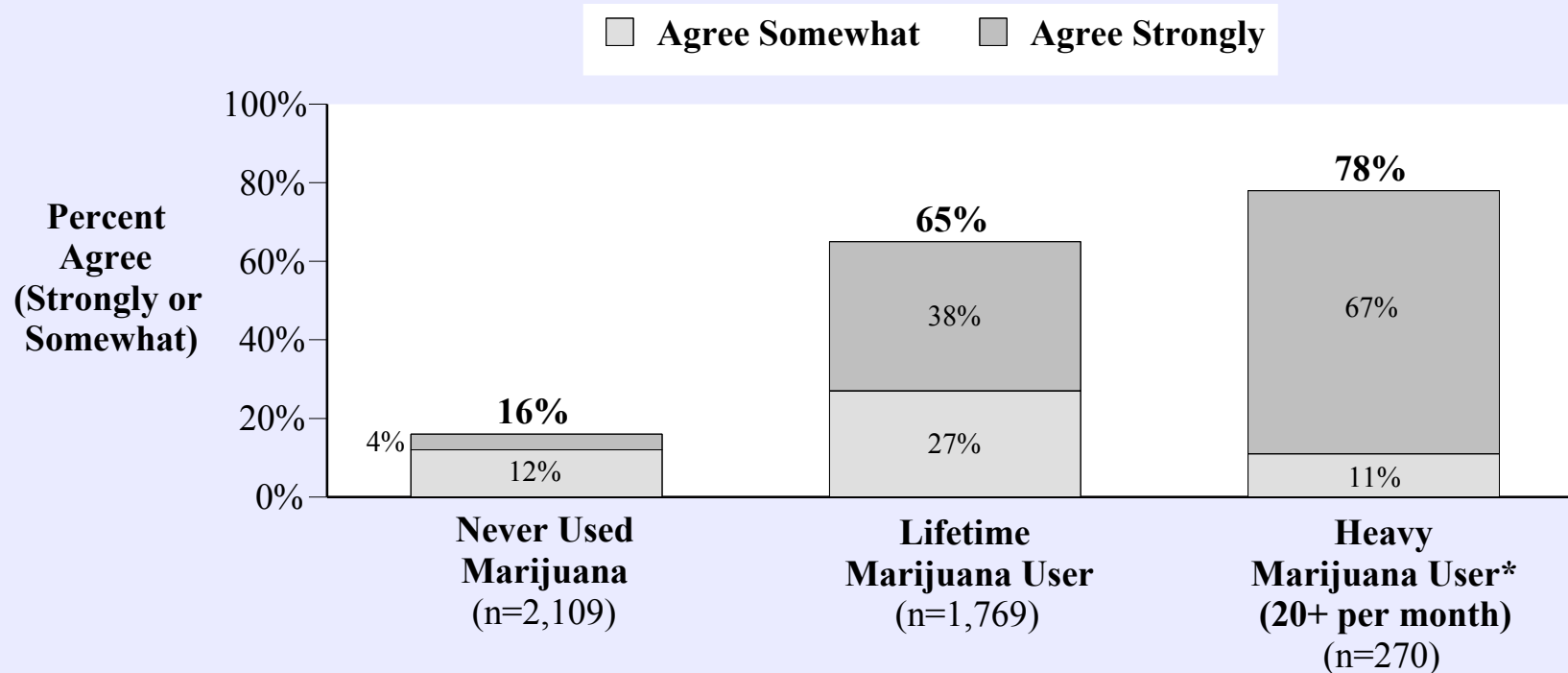


UPPSALA
UNIVERSITET

Ökad tillgänglighet ger ökad användning

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

“If Marijuana Were Legal I Would Be More Likely to Use It.”
(Percent of High School Students Reporting They Agree Strongly or Somewhat, 2012)



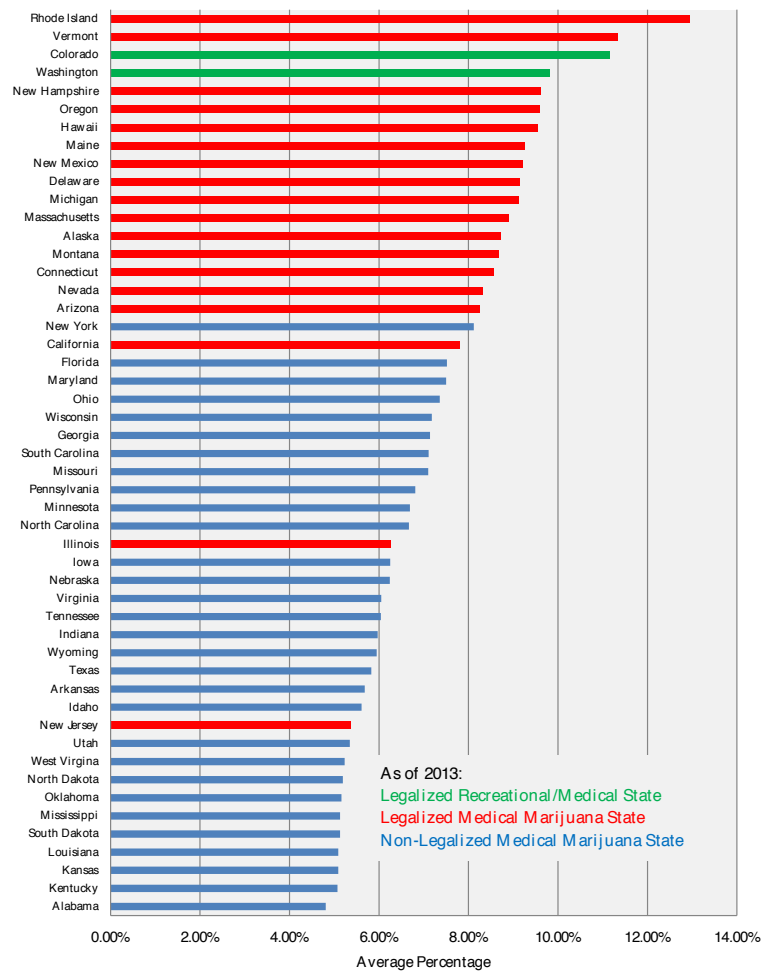


UPPSALA
UNIVERSITET

USA - Ökad användning vid legalisering!

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Past Month Usage by 12 to 17-Year-Olds, 2013



SOURCE: SAMHSA.gov, National Survey on Drug Use and Health 2012 and 2013

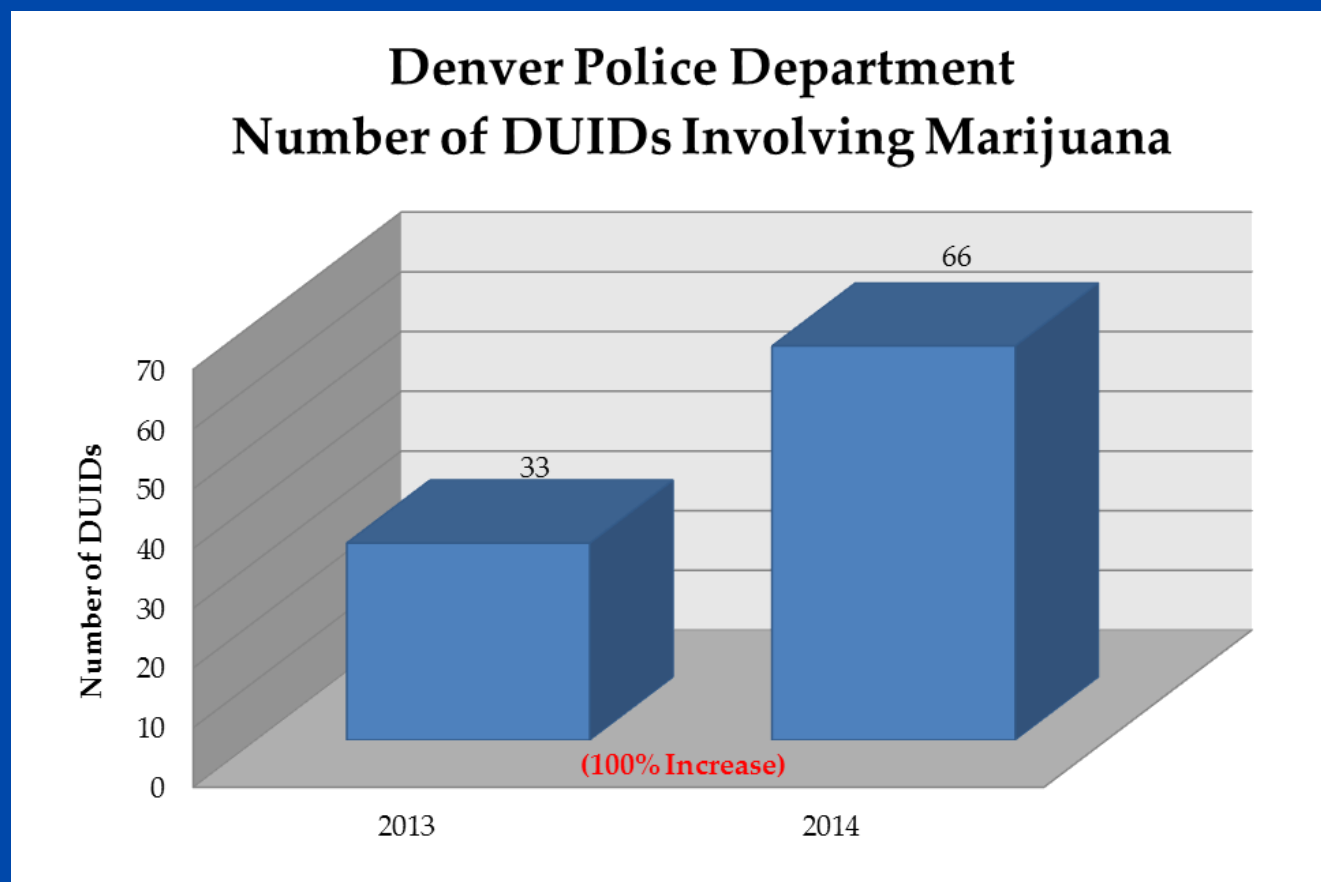


UPPSALA
UNIVERSITET

Denver/Colorado: Ökad användning i trafiken

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

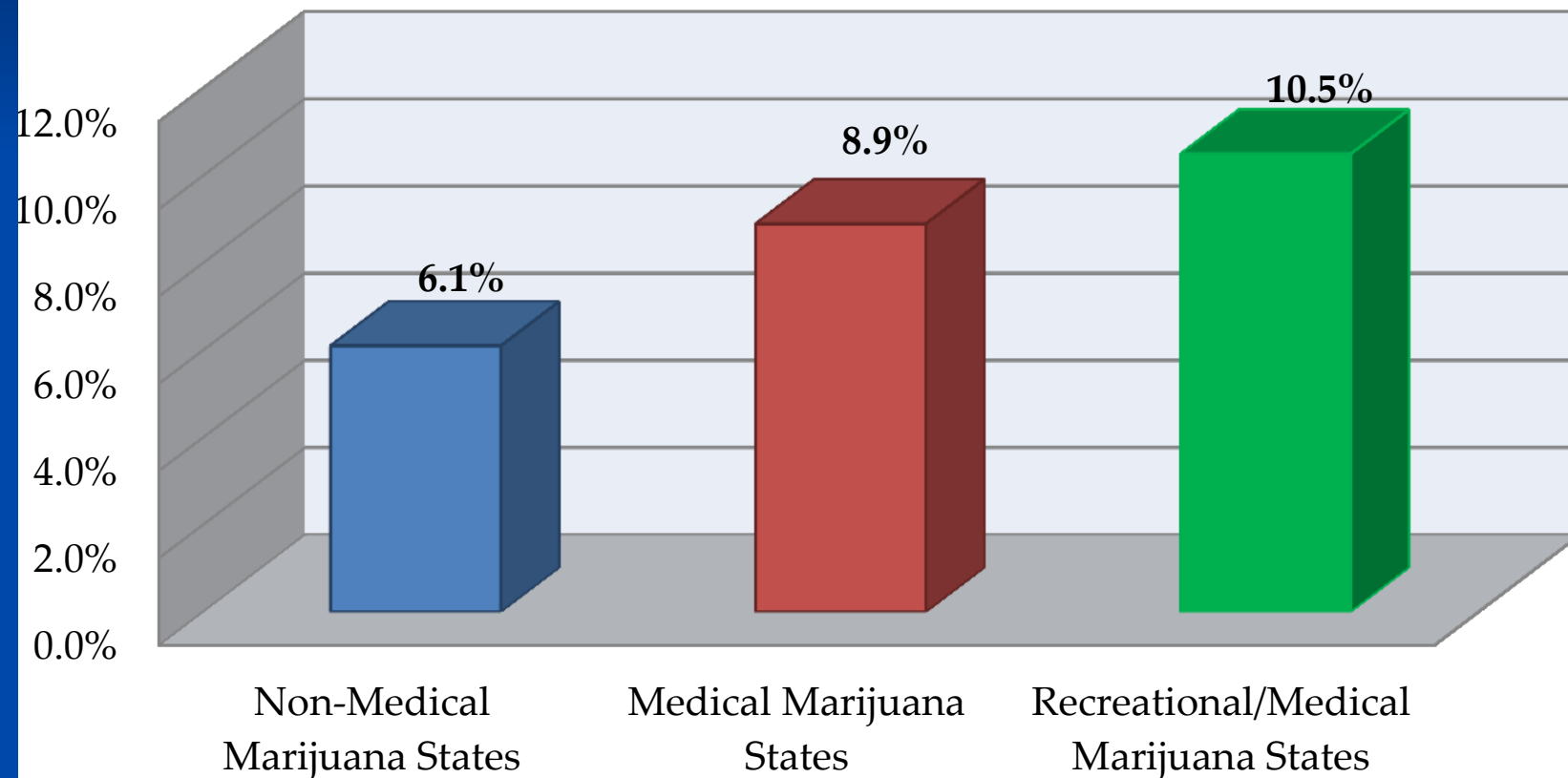
DUID = Drug Use Influencing Driving



The Legalization of Marijuana in Colorado: The Impact Vol.3 Preview 2015

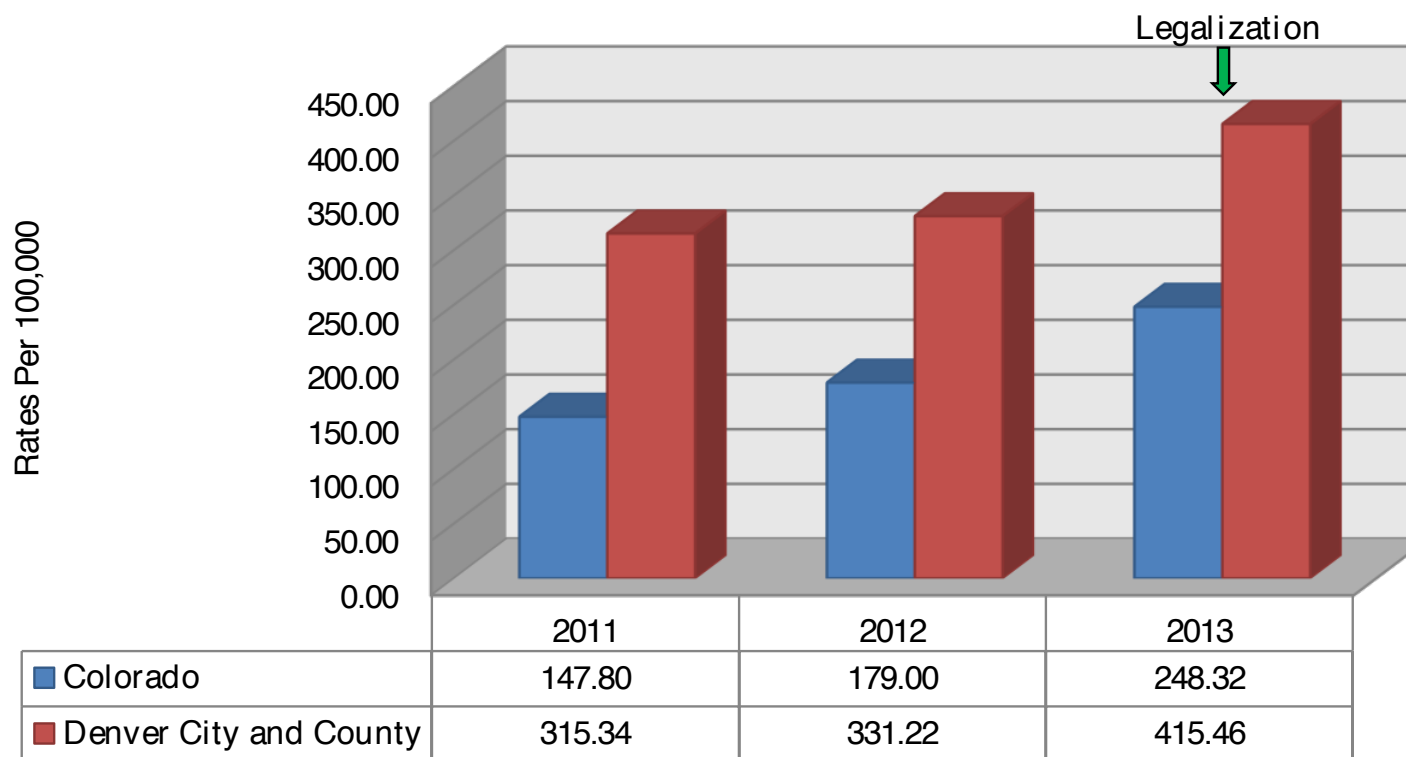
Högre andel användare i vissa stater:

**Average Past Month Use by
12 to 17-Year-Olds, 2013**



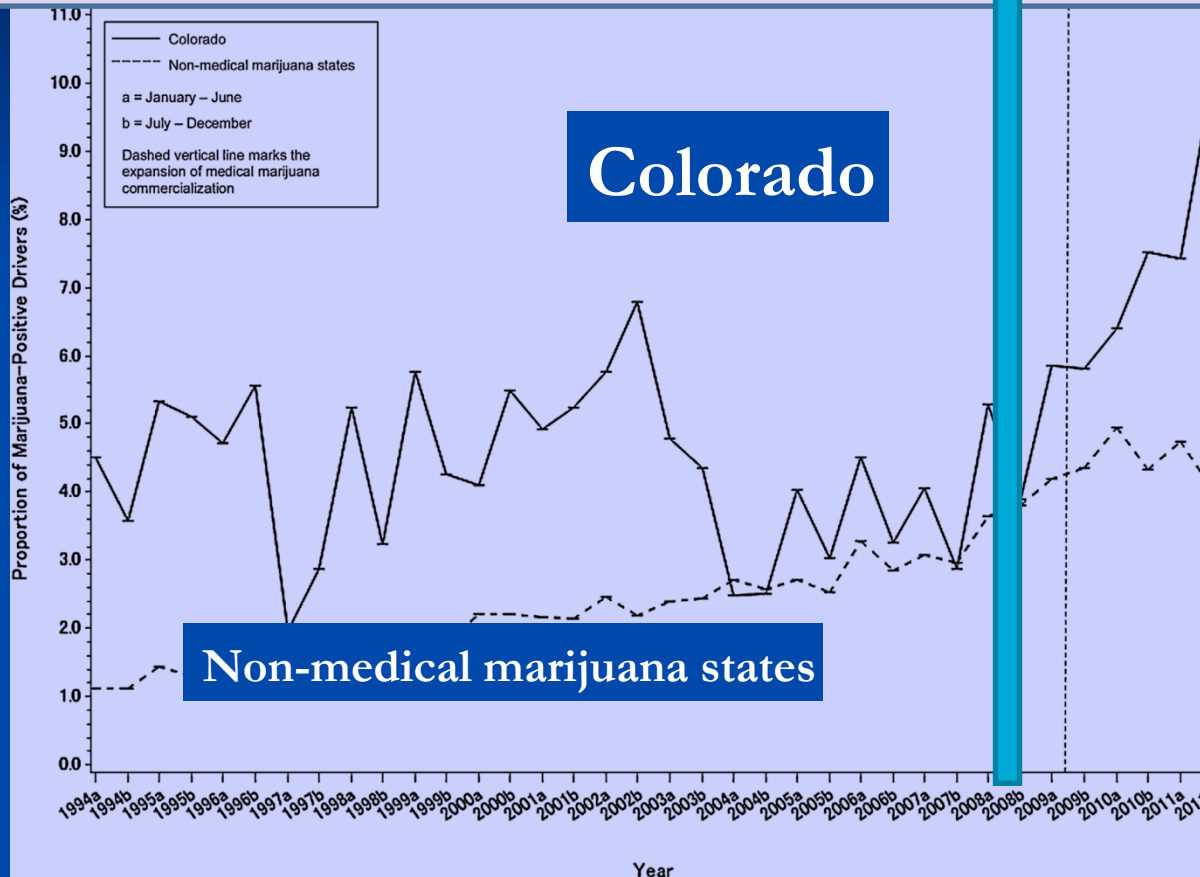


Emergency Department Rates Per 100,000 Marijuana-Related, 2011-2013



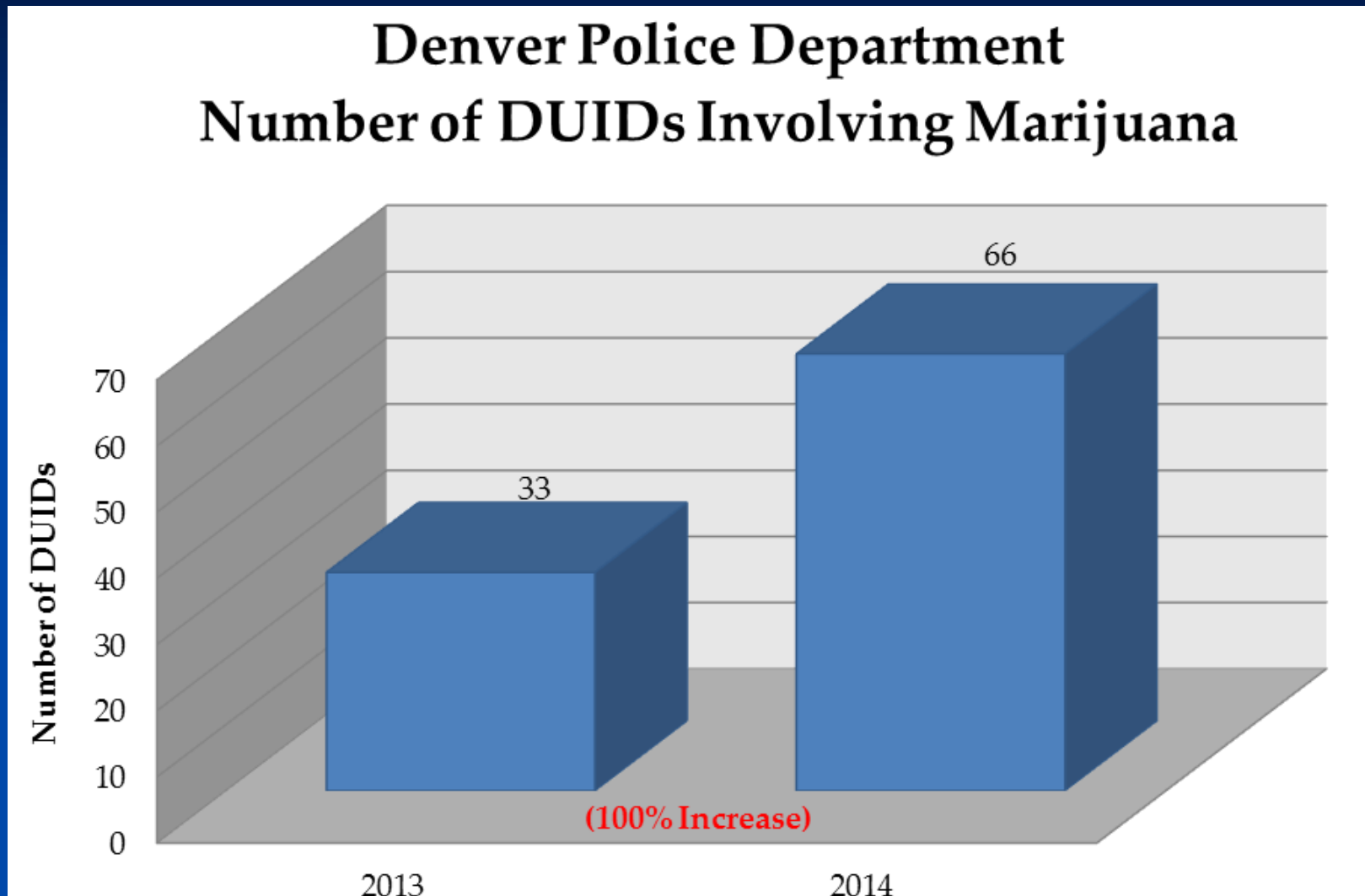
En utmaning för trafiksäkerheten:

Marijuana involvement in drivers who died within 1 hour of a crash



Salomonsen-Sautel S, Min SJ(2), Sakai JT, Thurstone C, Hoper C. Trends in fatal motor vehicle crashes before and after marijuana commercialization in Colorado. Drug Alcohol Depend. 2014 Apr 23.

Droger I trafiken I Denver (100% ökning):



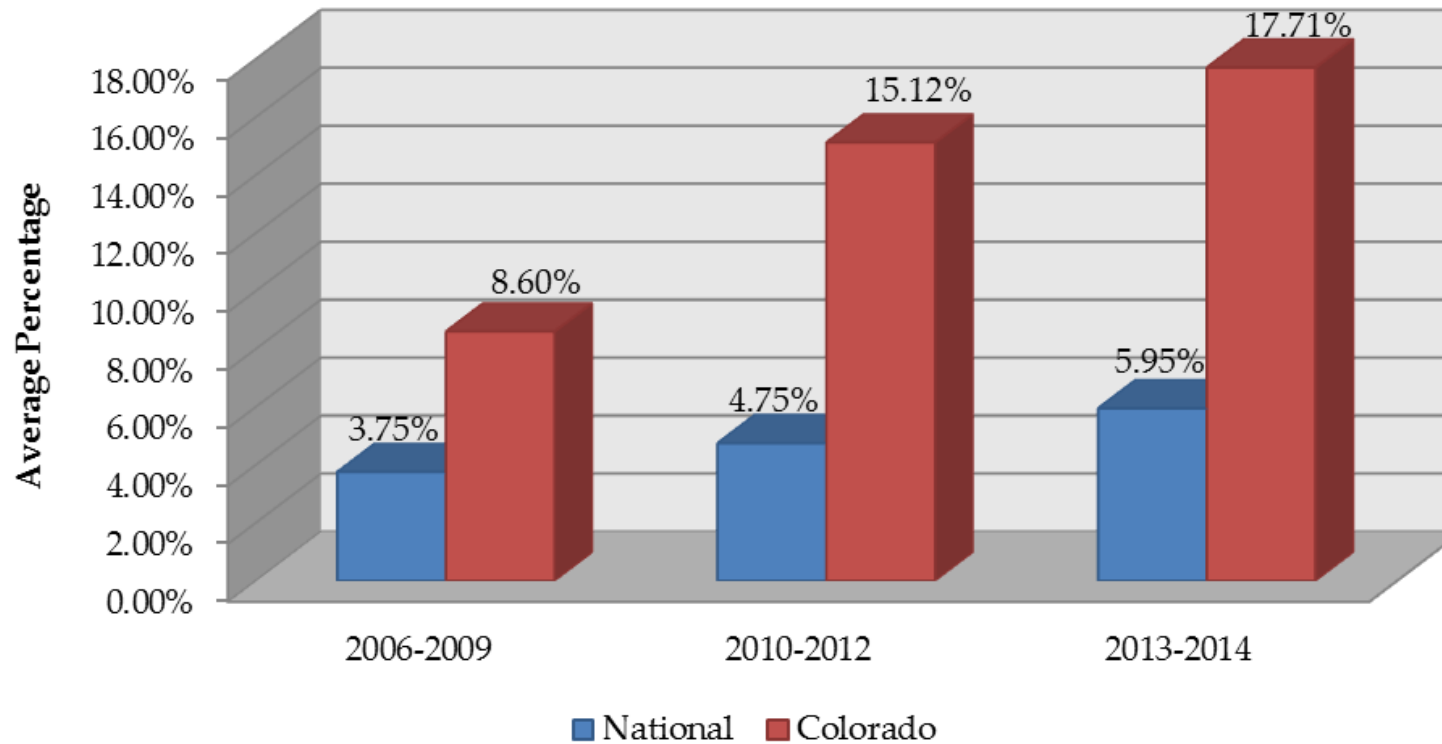


UPPSALA
UNIVERSITET

Barn under 5 år som drabbas av marijuana

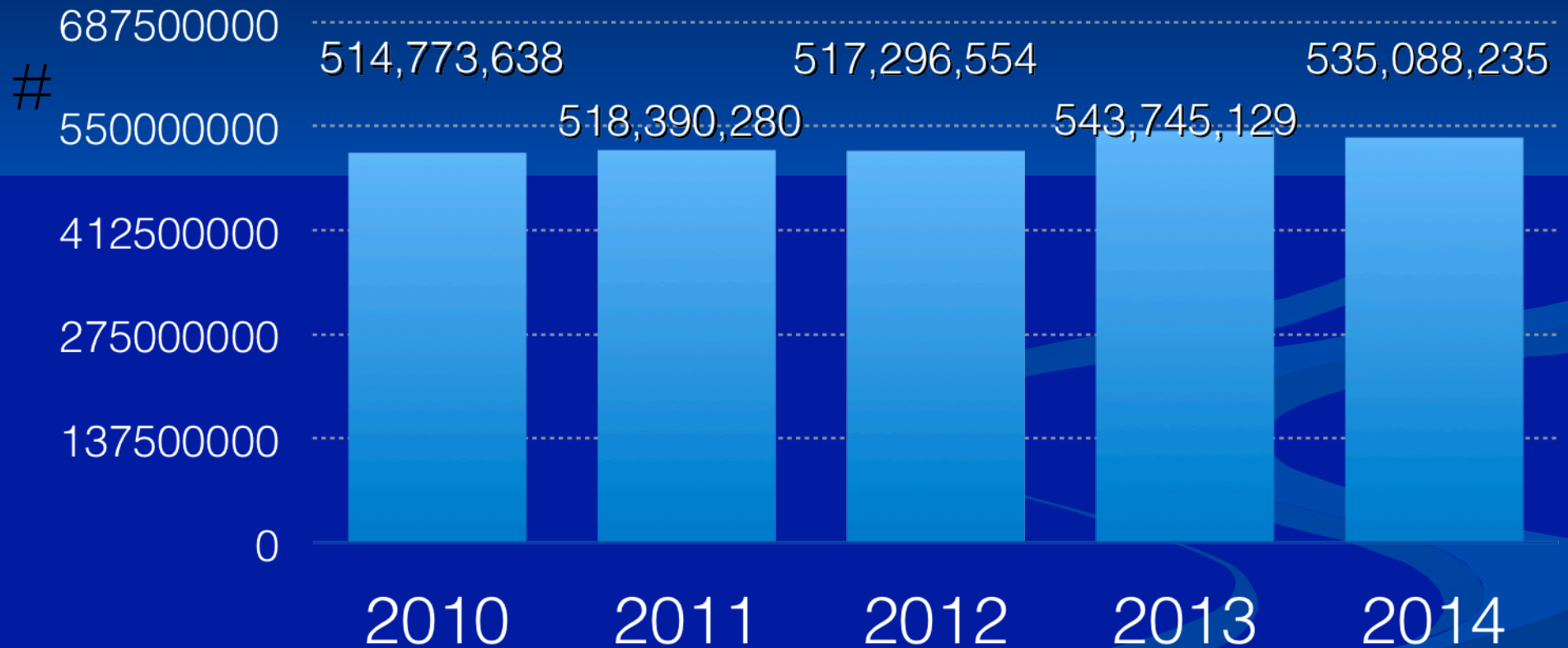
U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Average Percent of Marijuana Exposures Ages 0 to 5



The Legalization of Marijuana in Colorado: The Impact Vol.3 Preview 2015

Total Liters of Alcohol Sold in CO



Source: Colorado Department of Revenue

Reported Crimes Denver



Source: National Incident-Based Reporting System



Fatalities in Colorado, September 2015

Percentage of *Total Expulsions* in Colorado from 2004-2014 School Years

