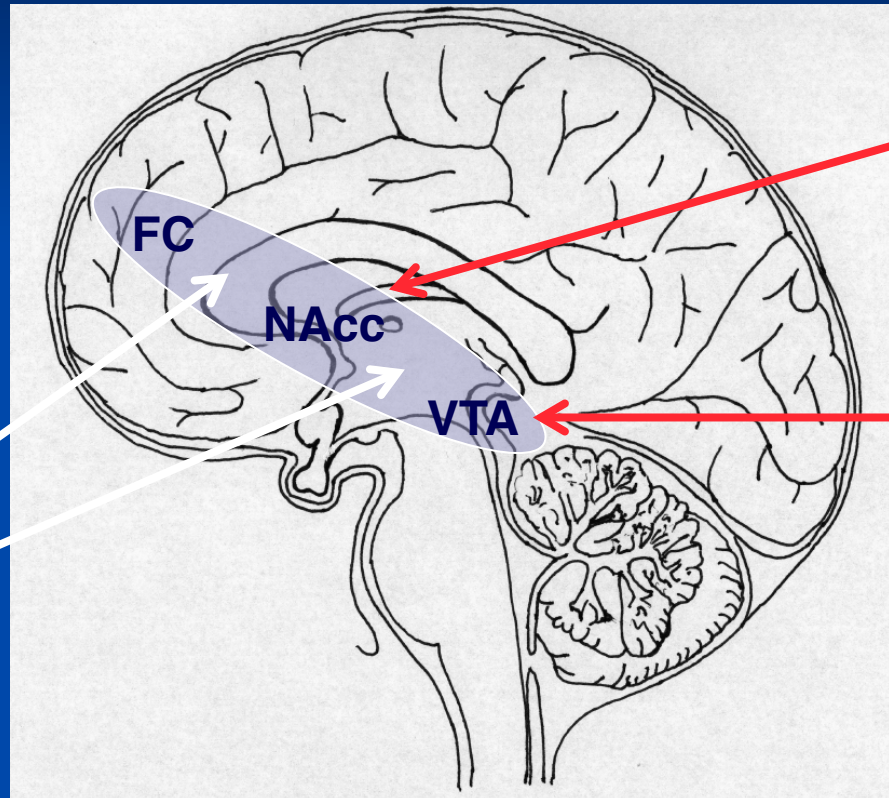


Droger och belöningssystemet

Dopamin



Amfetamin
Kokain
Ecstasy
Khat
Mefedron

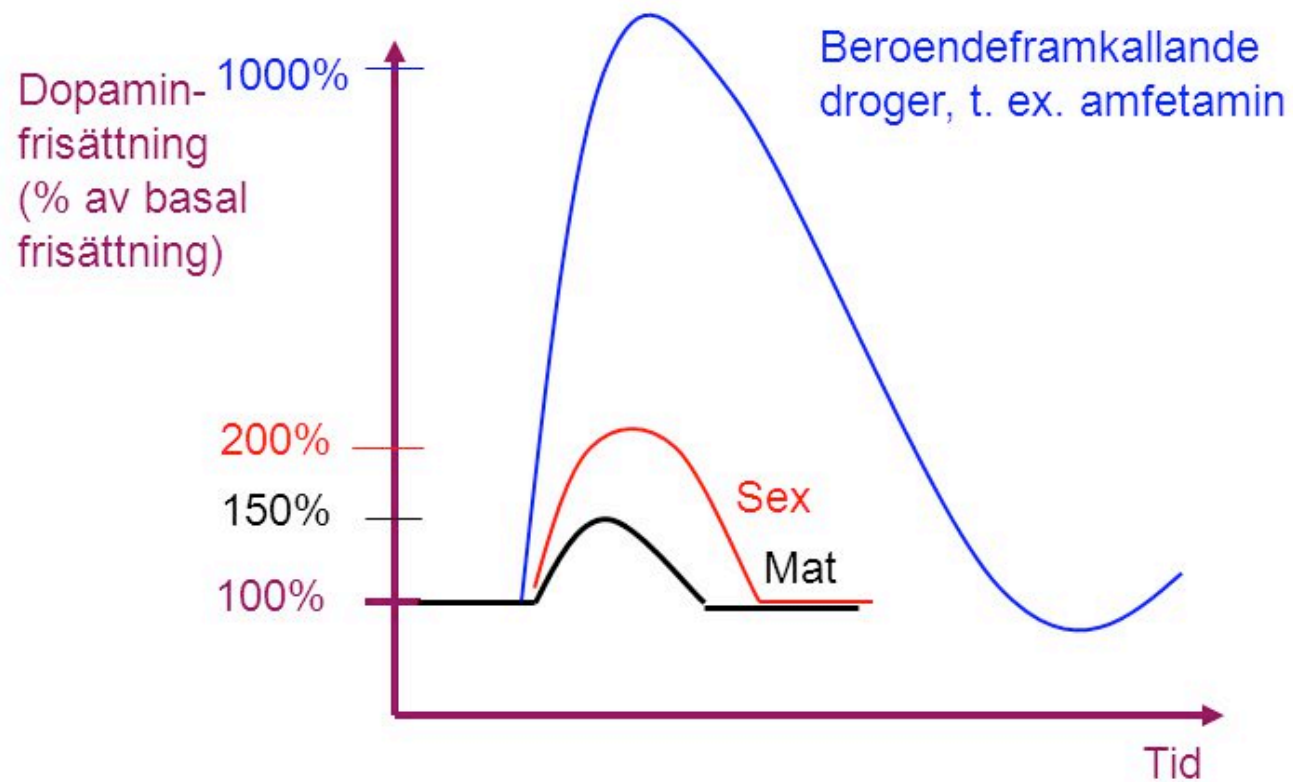
Alkohol
Cannabis
Nikotin
opiat

FC: Frontal cortex

NAcc: Nucleus accumbens

VTA: Ventral tegmental area

Dopamin vid belöningar



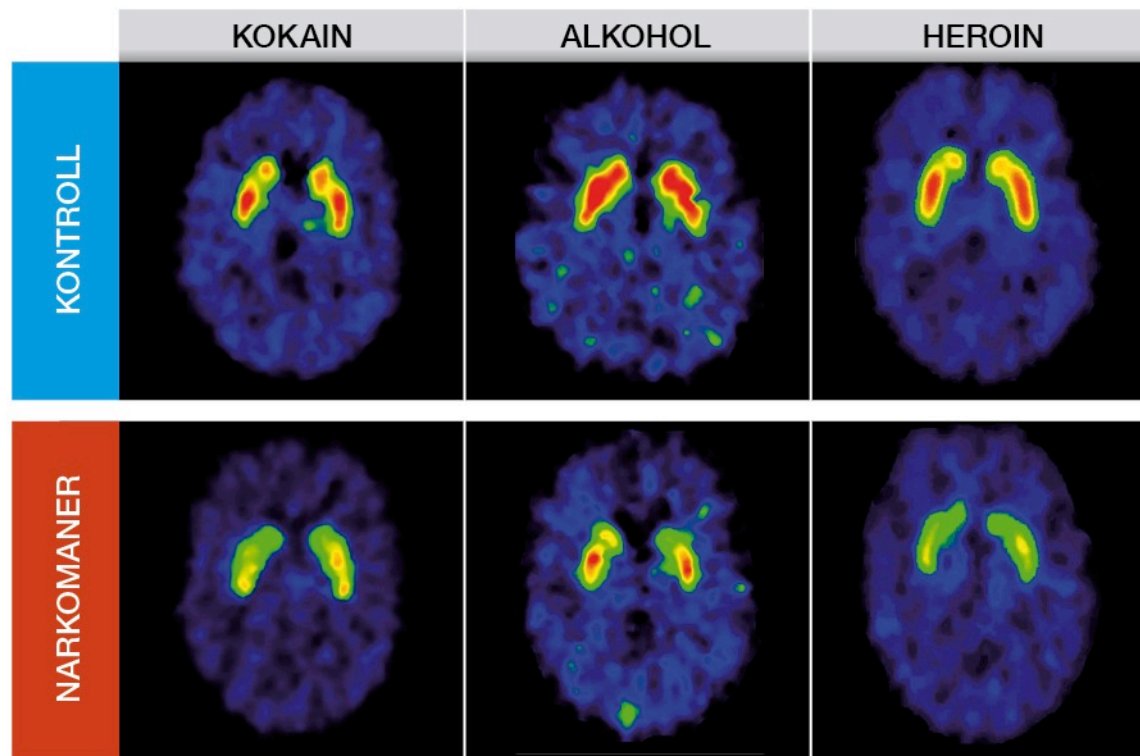


UPPSALA
UNIVERSITET



U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

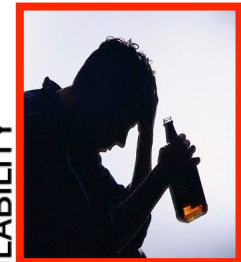
Drogernas förändrar hjärnans belöningssystem



Från NIDA, USA (Nora Volkow)



Kokain



Alkohol

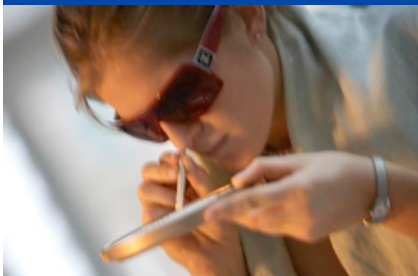
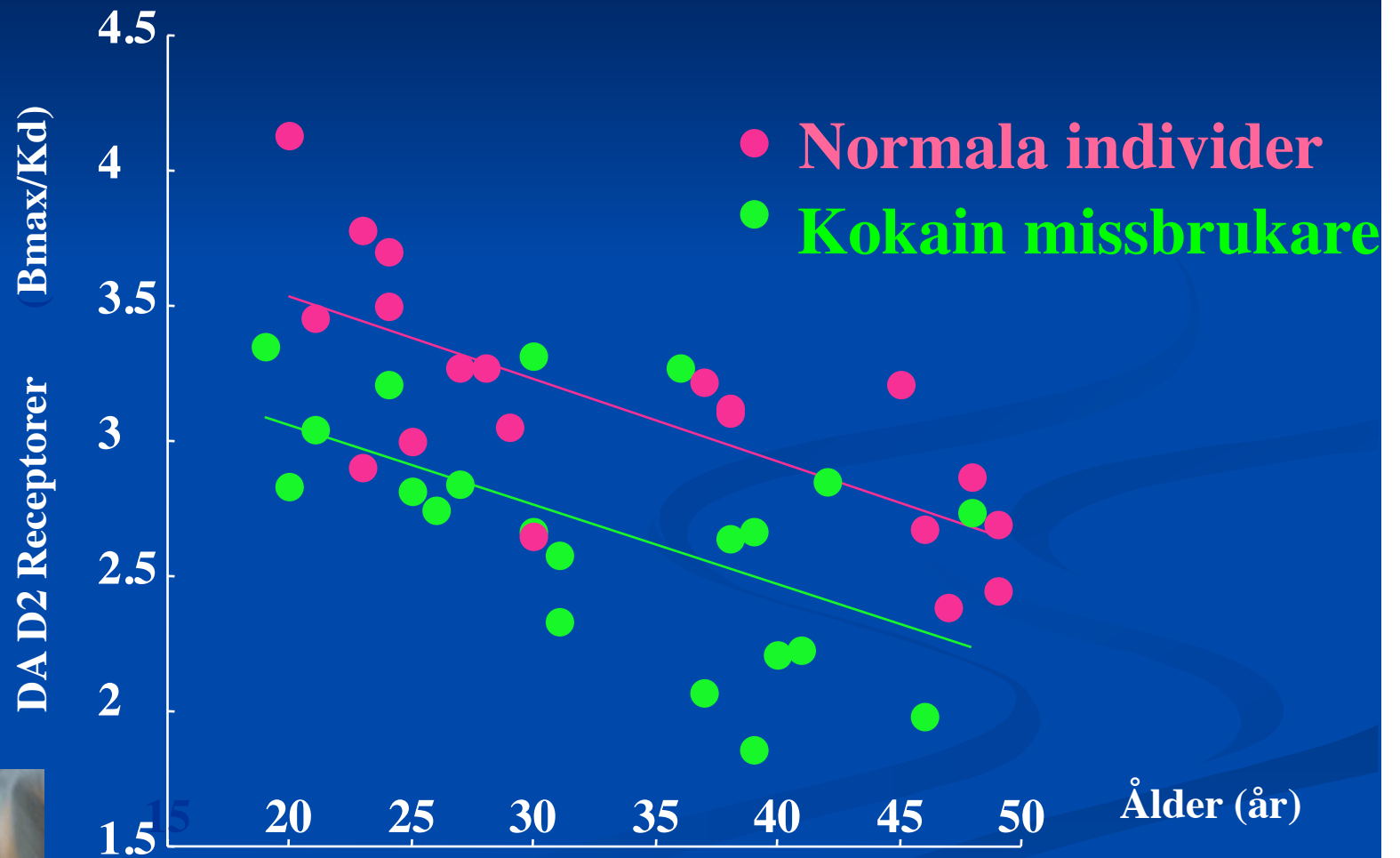


Heroin



DA D2 RECEPTOR AVAILABILITY

Dopaminsystemet förlorar i kraft vid beroende av droger men också med ökad ålder



Hur är det hos unga?

Volkow/NIDA



UPPSALA
UNIVERSITET

Cannabis?

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

**Vad händer i det korta
och i det långa perspektivet?**

Vad är Cannabis?

Finns i hampa *Cannabis Sativa*

Hasch - kåda

Marijuana -torkade fröställningar

Psykoaktiv substans:

THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) samt > 100 andra cannabinoider och i kroppen omvandlas THC: THC => CBN (Cannabinol)

- **Kvar länge i kroppen** (50% borta efter ca 1 v, finns kvar i ca 6 v) → kronisk effekt/ackumulering vid regelbunden rökning!
- **Likvärdig THC-halt i hasch och marijuana** (-ca 15%)

Cannabidiol (CBD) finns också i cannabis

Verkar på receptorer på cellytan: CB1 och CB2



UPPSALA
UNIVERSITET

Vad gör cannabis med rökaren?

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

- Lätt eufori (eller stor, beroende på sorten av cannabis)
- Avslappning
- Tachykardi (rusets första 20 min)
- Bradykardi
- Torra slemhinnor
- Törst
- Lätt utvidgade pupiller och röda ögon
- Ökad aptit/Falsk hunger
- Lätt erotiserande och afrodisierande
- Ökad uppskattning av ljud och beröring

Vad gör cannabis med rökaren?

Ruseffekterna består i bl a i selektiva störningar av:

- Kognitiva funktioner såsom minne inlärnin
- Motorisk förmåga
- Reaktions
- uppmärksamhet.

Dessa störningar hör dock ihop med ruset i sig

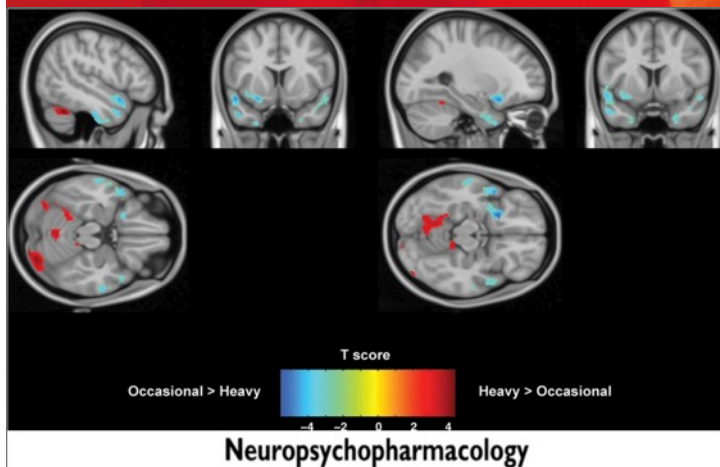




UPPSALA
UNIVERSITET

Cannabis påverkar hjärnans struktur

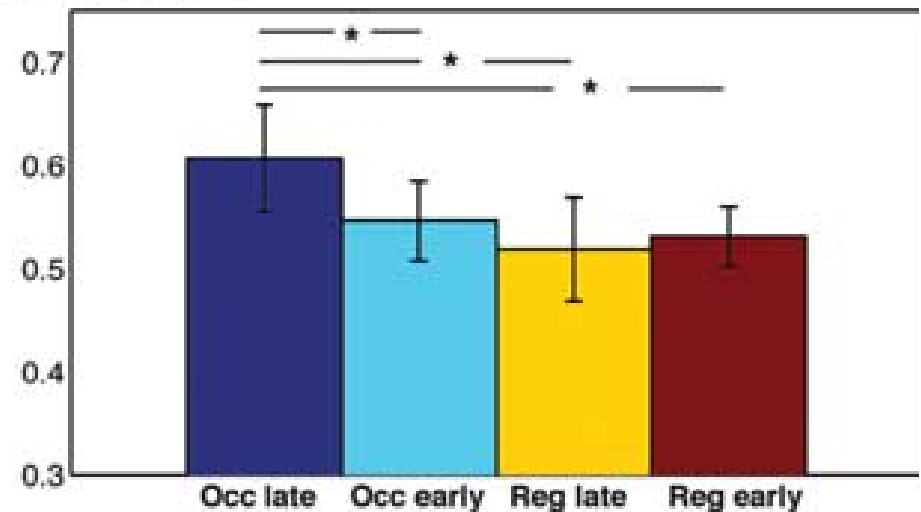
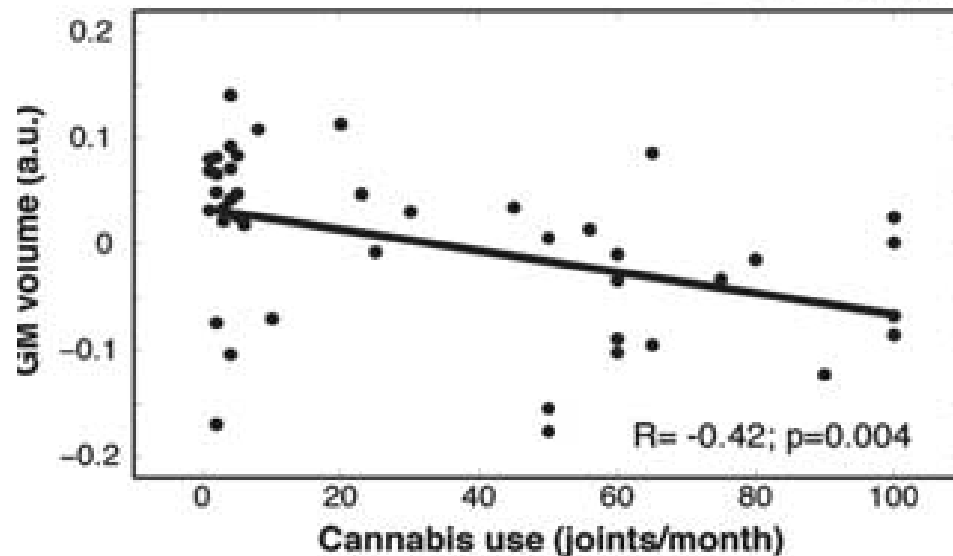
U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE



Volymen av den grå substansen minskar hos de 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





UPPSALA
UNIVERSITET

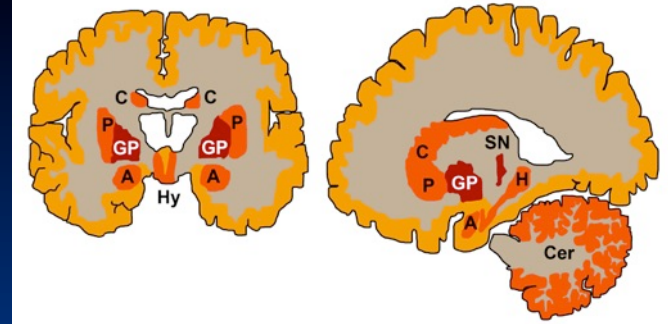
Vad säger den samlade forskningen idag?

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Långvariga hjärnskador av Cannabis (bekräftade med hjärnavbildningsstudier)

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

Wayne Hall [Addiction](#). 2014 Oct 7.



Cannabis påverkar kognition (minne & inläring) Hjärnan krymps av marijuana:

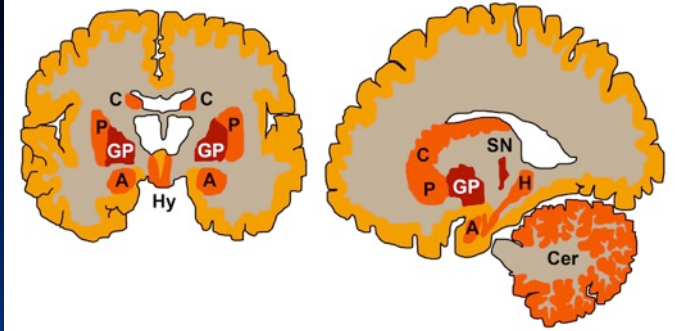
I de områden i hjärnan som svarar för **minne och inläring** ser man en minskning av nervceller – **volymen minskar!**

Dec 16, 2013 | [Marla Paul](#) See more at:

<http://www.northwestern.edu/newscenter/stories/2013/12/marijuana-users-have-abnormal-brain-structure--poor-memory.html#sthash.72yj8hgQ.dpuf>

Effects of **marijuana** use on prefrontal and parietal volumes and cognition in emerging adults. Price JS, McQueeney T, Shollenbarger S, Browning EL, Wieser J, Lisdahl KM. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Apr 30. [Epub ahead of print]

Försämrat minne men 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 upp gav “allvarliga minnesproblem” skiljde sig inte i minnestester från de som upp gav “inga problem”
- Minnesfunktionen påverkades av cannabis beroende på både dos och tidslängden för användning



UPPSALA
UNIVERSITET

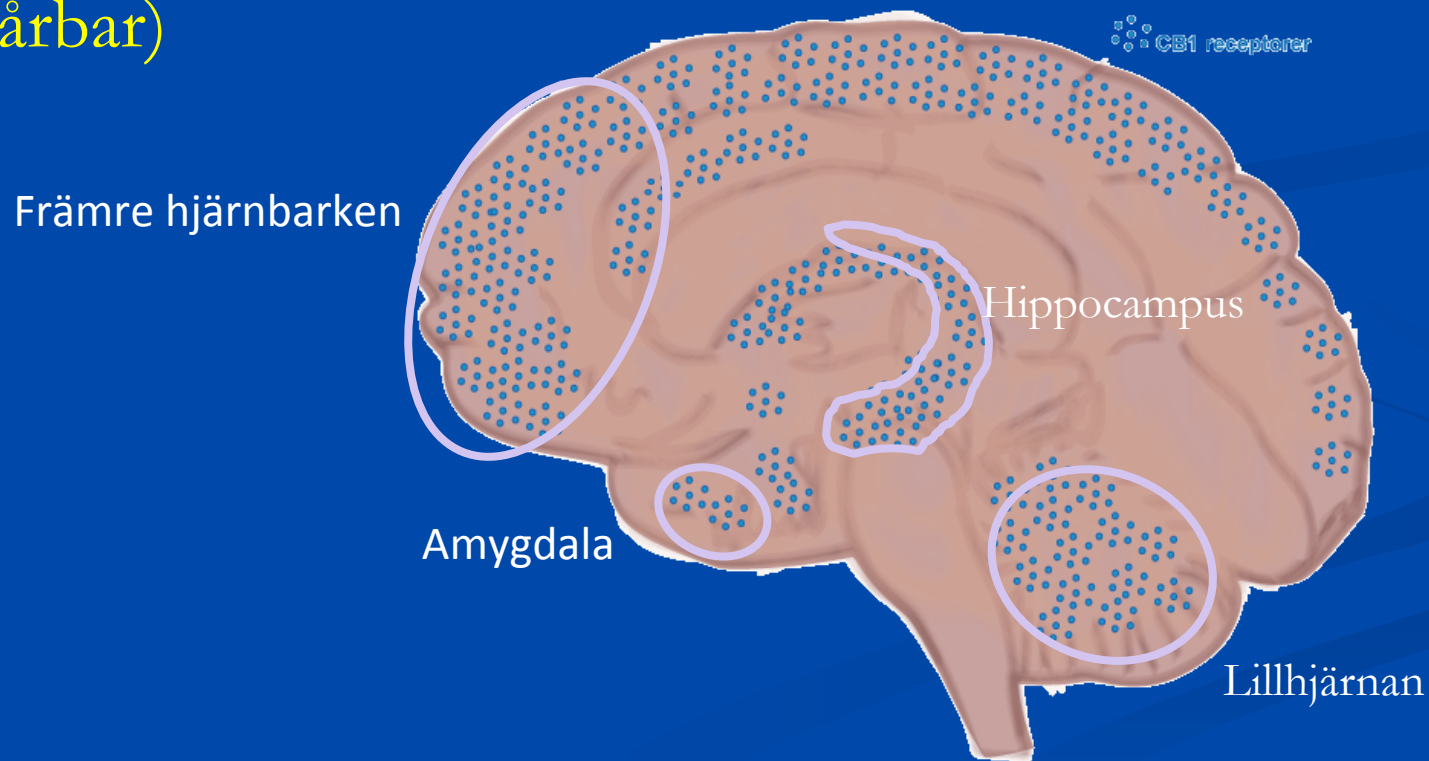
Vad gör cannabis på den unga hjärnan?

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

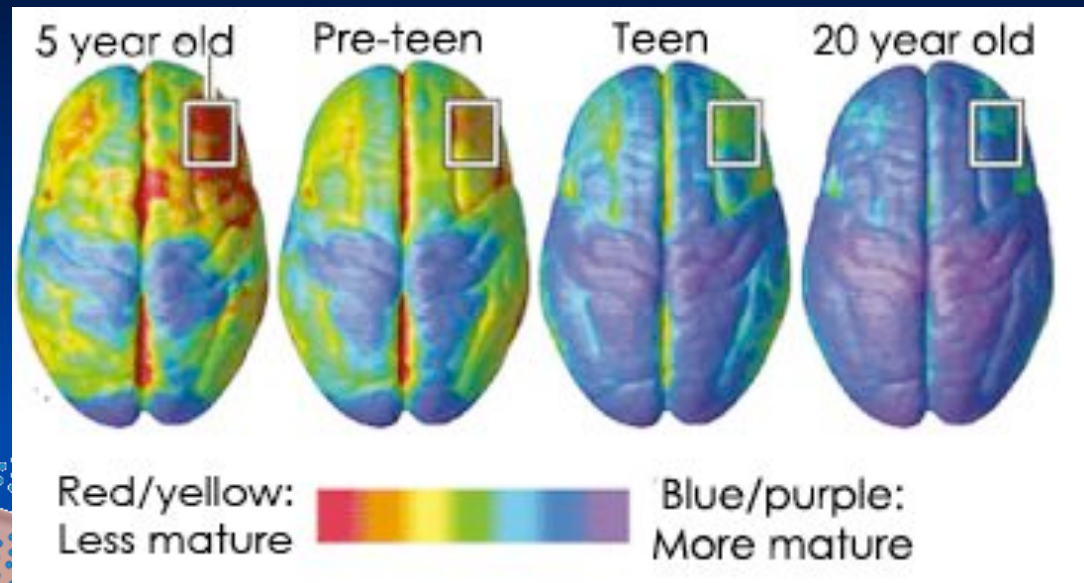
Det har i årtionden diskuterats vad som cannabis och marijuanarökning gör på den unga hjärnan och debatten har åtminstone de sociala media varit ganska intensiv –
men **nu vet man mer!**

Skadar den unga hjärnan

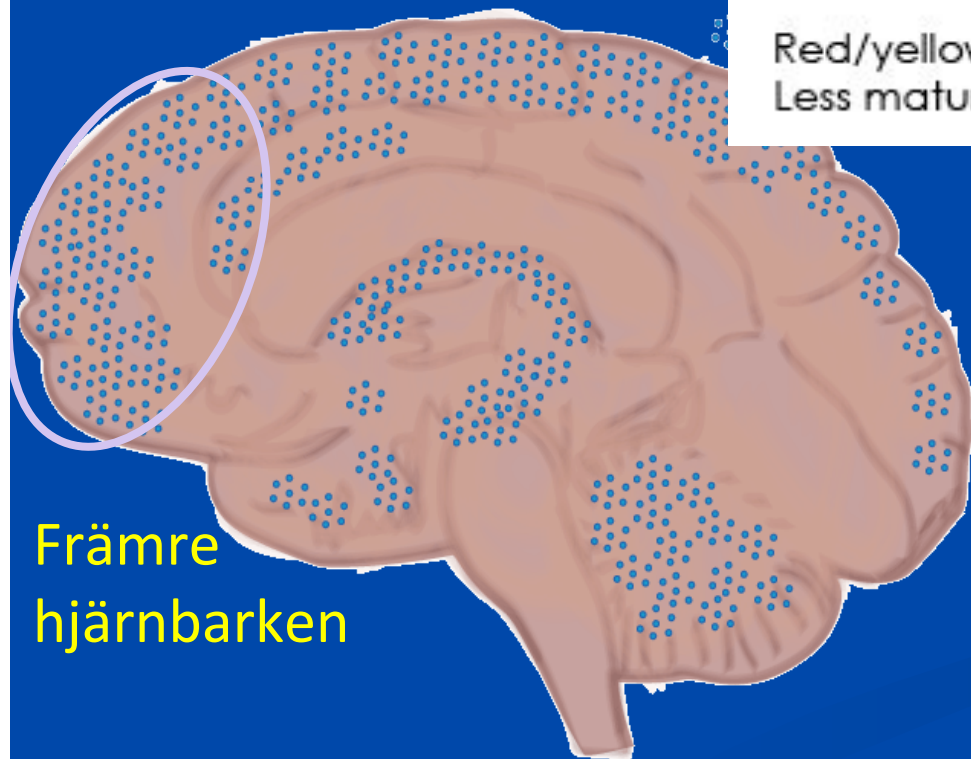
Cannabis (THC) aktiverar CB1 receptorer i hjärnregioner associerade med kognitiva funktioner, koordination och motorik, mental health (psychosis) så väl som områden kopplade till beroende, beslutsfattande och omdöme (Framloben särskilt sårbar)



Främre hjärnbarken - frontalloben!



Från NIDA, USA



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

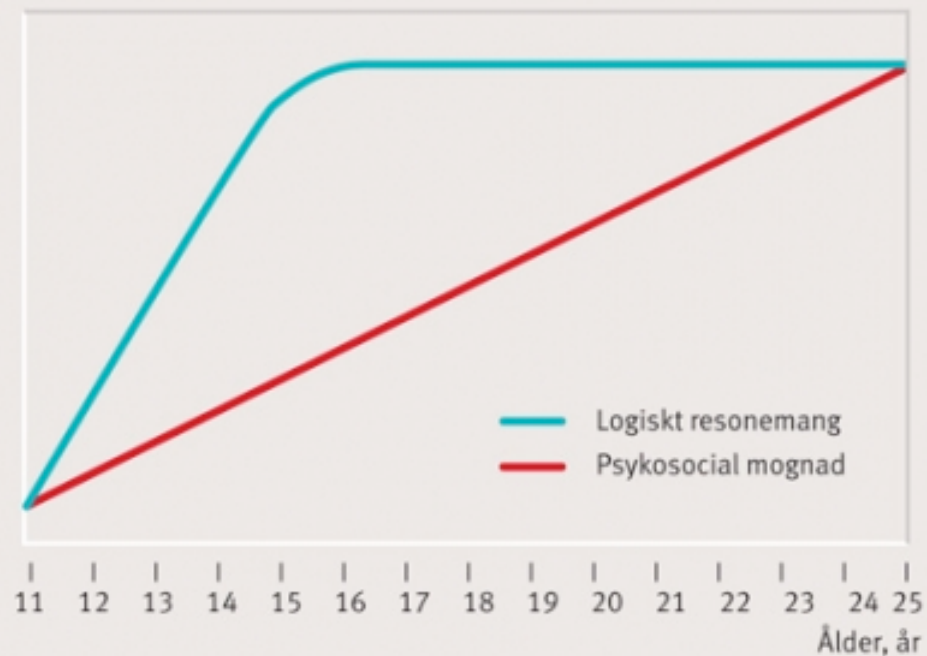


UPPSALA
UNIVERSITET

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.

Vad gör cannabis med den unga hjärnan?

Tre studier i Australien och Nya Zeeland visade en tydlig dos-relaterad samvariation mellan rökning av cannabis före 17 års ålder och ökad risk för att **inte fullfölja gymnasiet**, ökad risk för **depressioner** senare i livet, ökad risk för **cannabisberoende**, ökad risk för användning av **andra illegala droger** samt ökad risk för självmord



[The Lancet Psychiatry, Volume 1, Issue 4, Pages 286 - 293, September 2014](#)



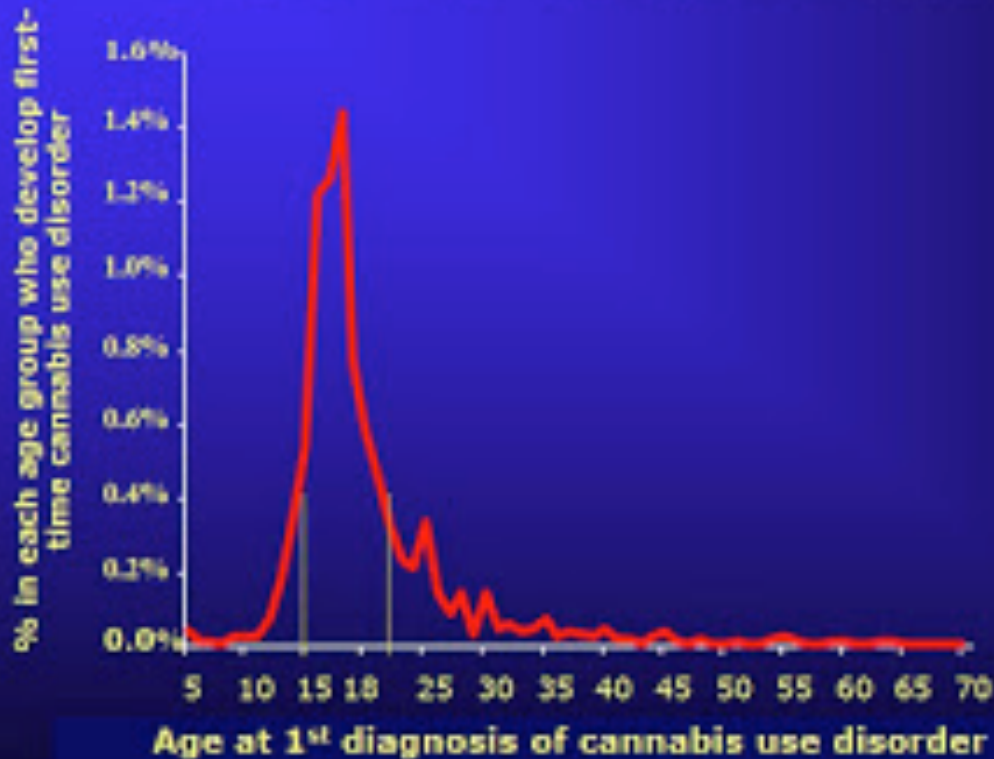
UPPSALA
UNIVERSITET

Ungdomar är mest utsatta

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

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

Addiction is a Disease That Starts in Childhood & Adolescence



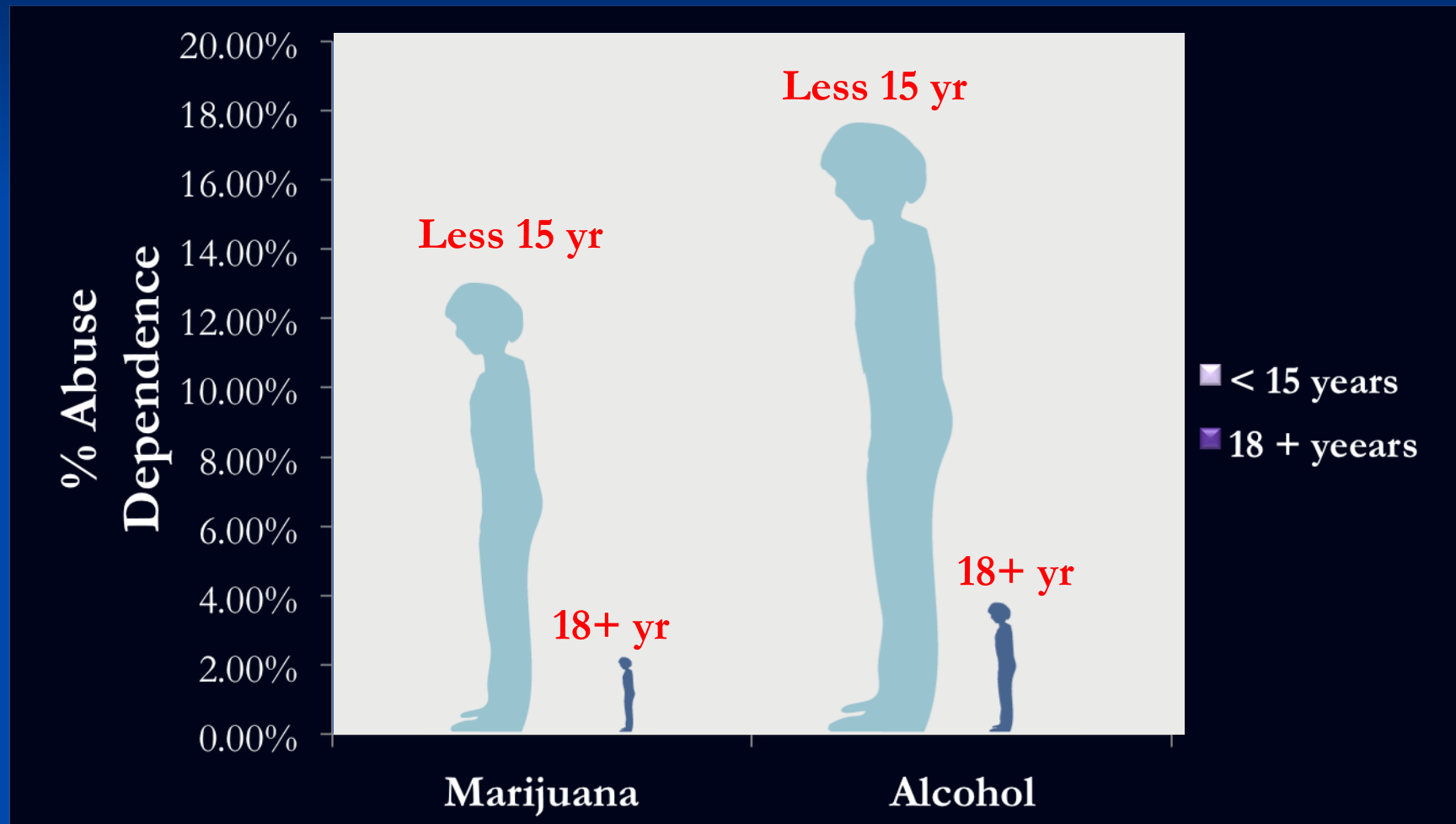
NIAAA National Epidemiologic Survey on Alcohol
and Related Conditions, 2003

Addiction
Studies
Program

Beroende av Marijuana eller Alkohol

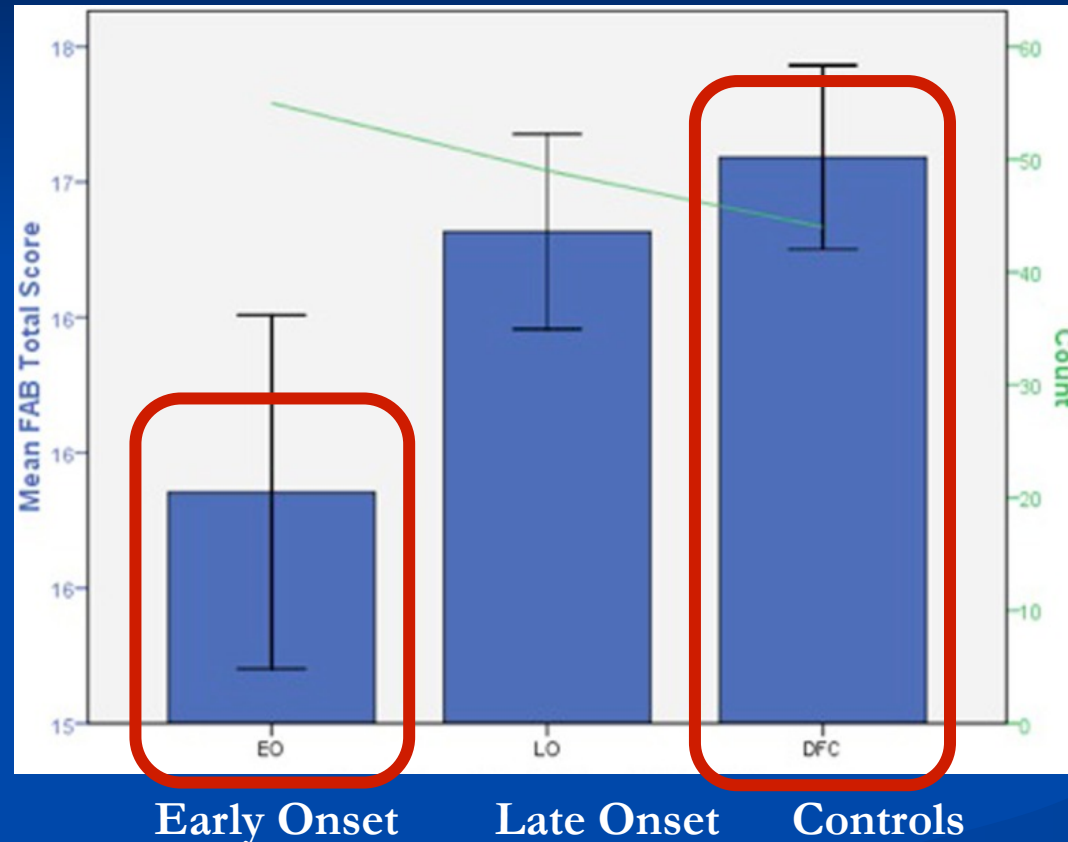
5-6 gånger högre risk om man börjar före 14

Age at first use and abuse/dependence as adult



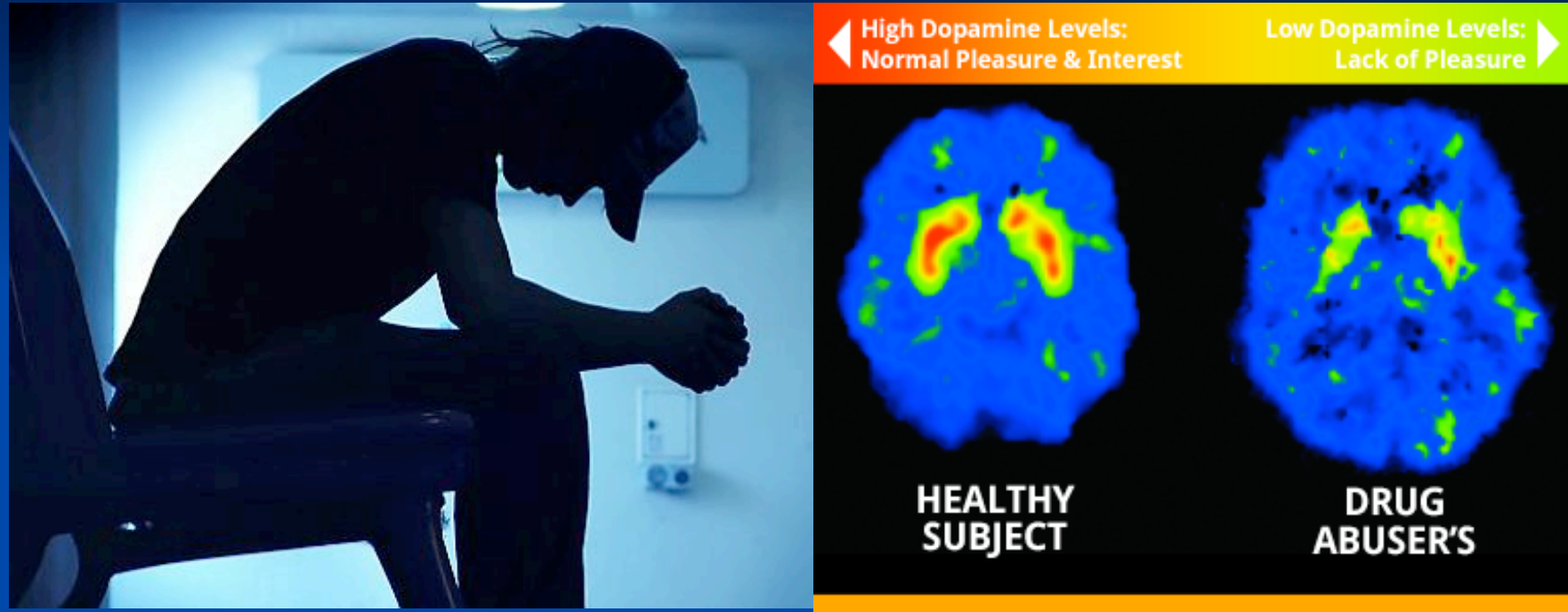
2011 National Survey Drug Use and Health, NSDUH Sept 2012

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.

Försämrar förmågan att uppleva belöning...

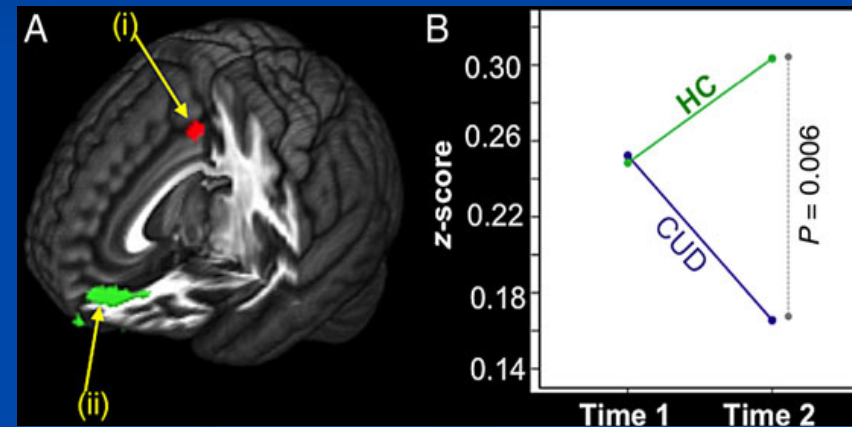
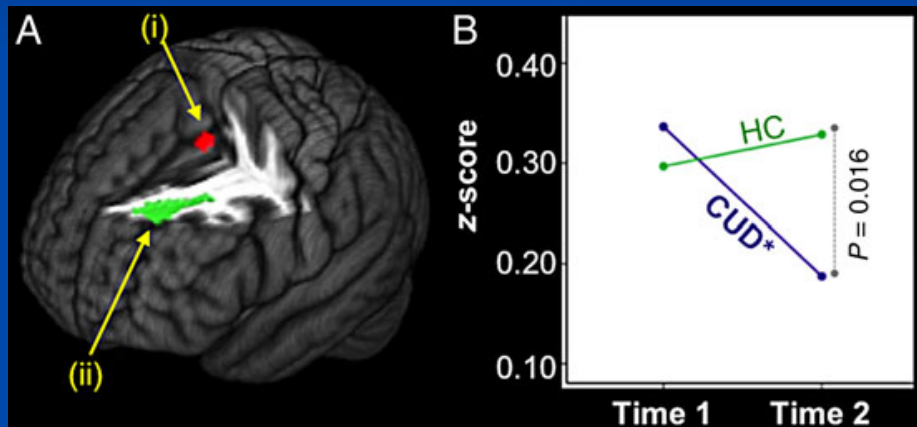


Nora Volkow (NIDA, USA):

Frekventa marijuana rökare svarar sämre på
Stimulering av dopaminfrisättning

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

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

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.

De som röker frekvent använder också cannabis

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

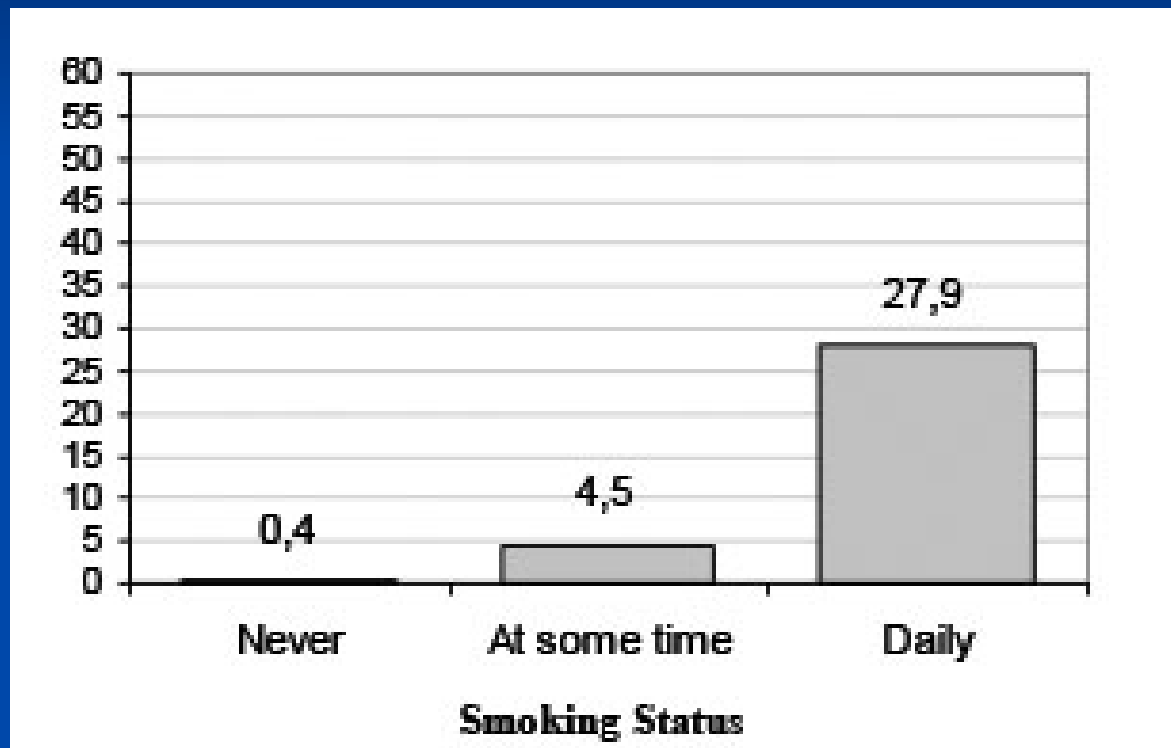


Figure 2. Use of cannabis at least once (%)

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



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

Är marijuana ett läkemedel?

Medicinsk marijuana

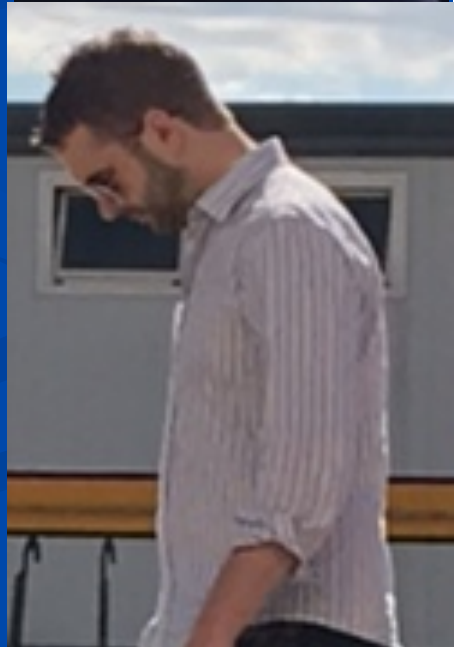
Hur går det till att få ett läkemedel godkänt i USA?

FDA kräver att man för nya läkemedel kan fastställa säkerhet och effektivitet för den avsedda diagnosen innan det marknadsförs

FDA kräver forskning, kliniska prövningar för godkännande med tanke på säkerhet, effektivitet och framställning

Cannabis som läkemedel

Jag har kronisk
smärta och klarar
inte av att arbeta
om det inte var
för *cannabis*....





Marijuana förskrivning i Los Angeles:

- De flesta hade börjat med marijuana i tonåren
- Nästan hälften hade riskbruk av alkohol
- Yngre (< 30) rökte tobak mer frekvent
- Två tredjedelar rapporterad stressymptom under senaste år

”Medical card” (M-card) för att få marijuana förskrivning Erfarenheter i Minneapolis:

- De flesta anger att de sökt licens för smärt besvär
- Missbruk av andra droger vanligare hos M-card (c:a hälften av patienter med M-card)



UPPSALA
UNIVERSITET

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

MS-patienter som röker cannabis har en mer påtaglig minnesförsämring än de MS-patienter som inte röker!

Patients with MS who smoke cannabis are more cognitively impaired than nonusers

[Pavisian B](#), [MacIntosh BJ](#), [Szilagyi G](#), [Staines RW](#), [O'Connor P](#), [Feinstein A](#) .
Neurology. 2014 May 27;82(21):1879-87

Vad säger forskningen om den medicinska användningen av marijuana?

Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73.

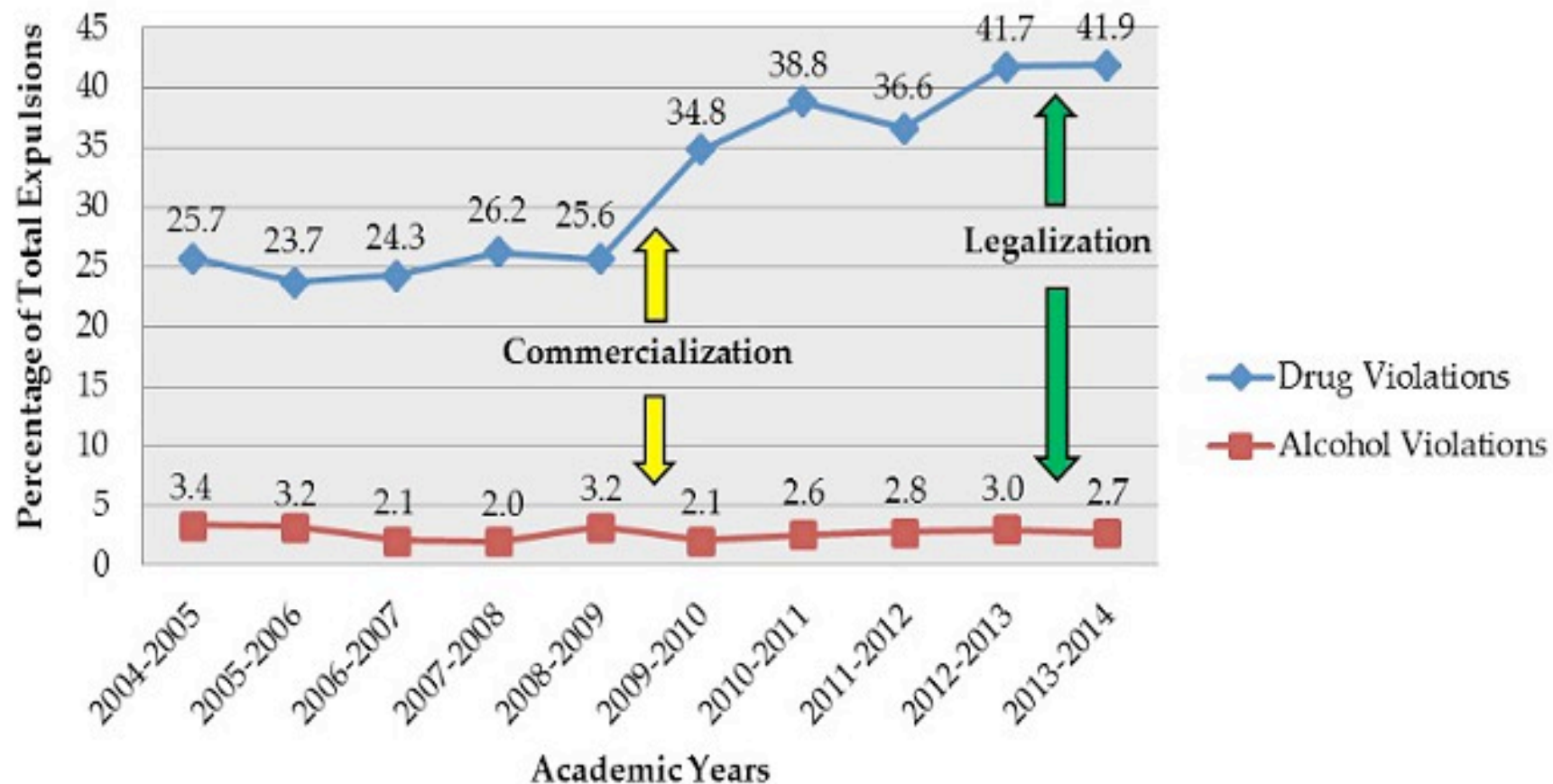
There was moderate-quality evidence to support the use of cannabinoids for the treatment of chronic pain and spasticity.

There was low-quality evidence suggesting that cannabinoids were associated with improvements in nausea and vomiting due to chemotherapy, weight gain in HIV infection, sleep disorders, and Tourette syndrome. Cannabinoids were associated with an increased risk of short-term adverse effects.

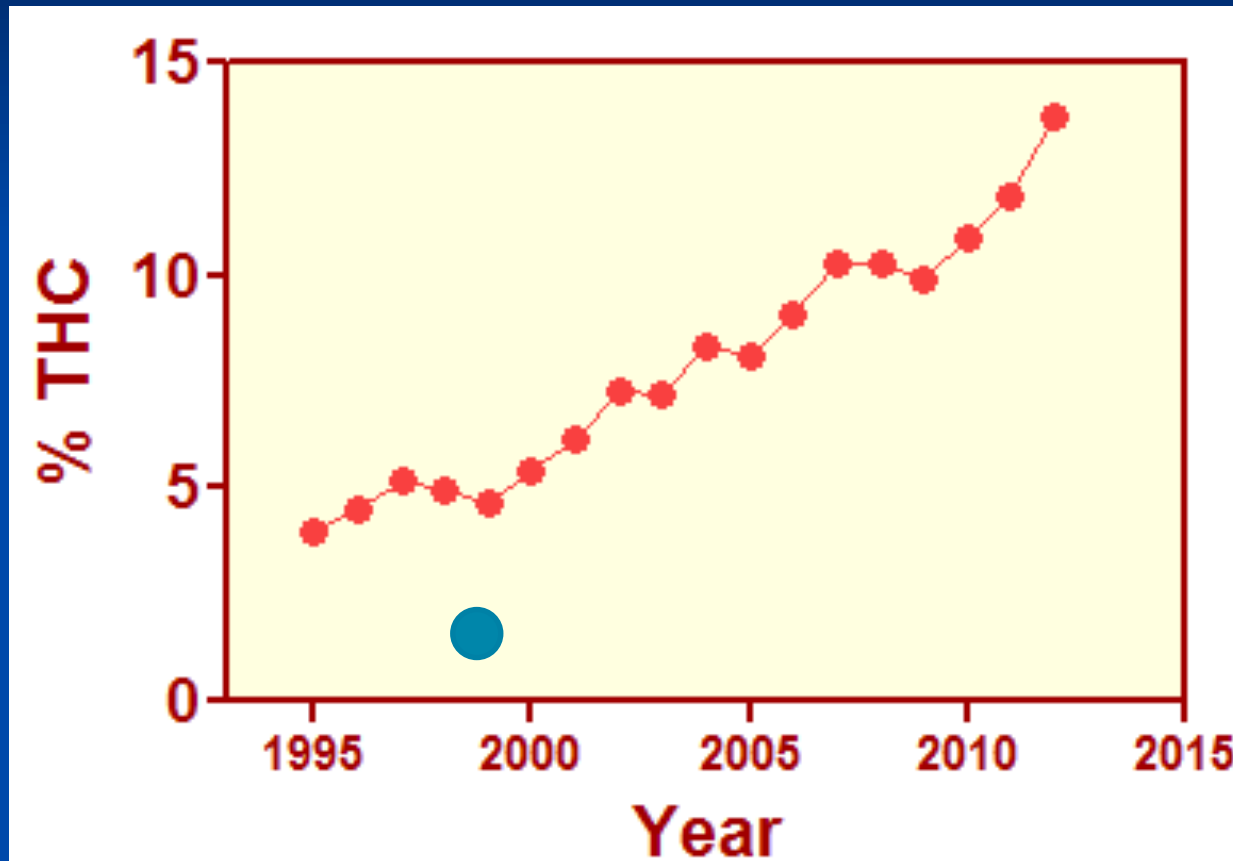


Fatalities in Colorado, September 2015

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

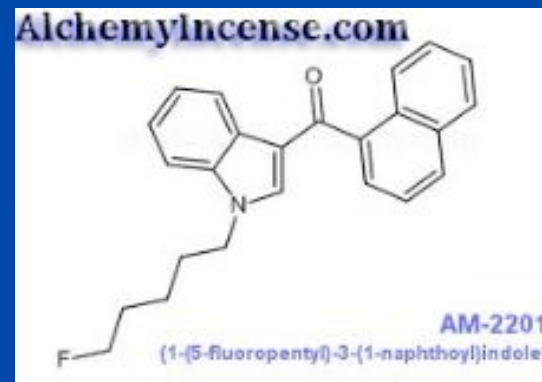
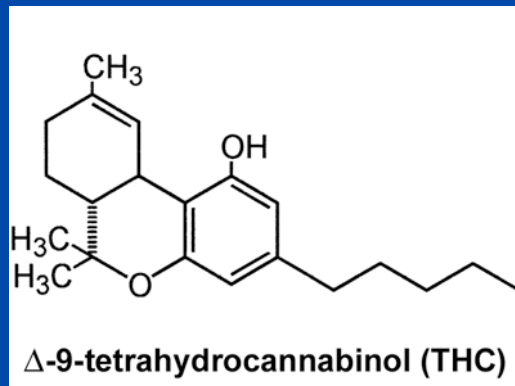


THC halten i Marijuana ökar



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

Marijuana \Rightarrow Spice





UPPSALA
UNIVERSITET

Spice

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Framställning av Spice:

Aceton

Spice-pulvret (syntetiska THC-
varianter)

Knaster (växtmix)

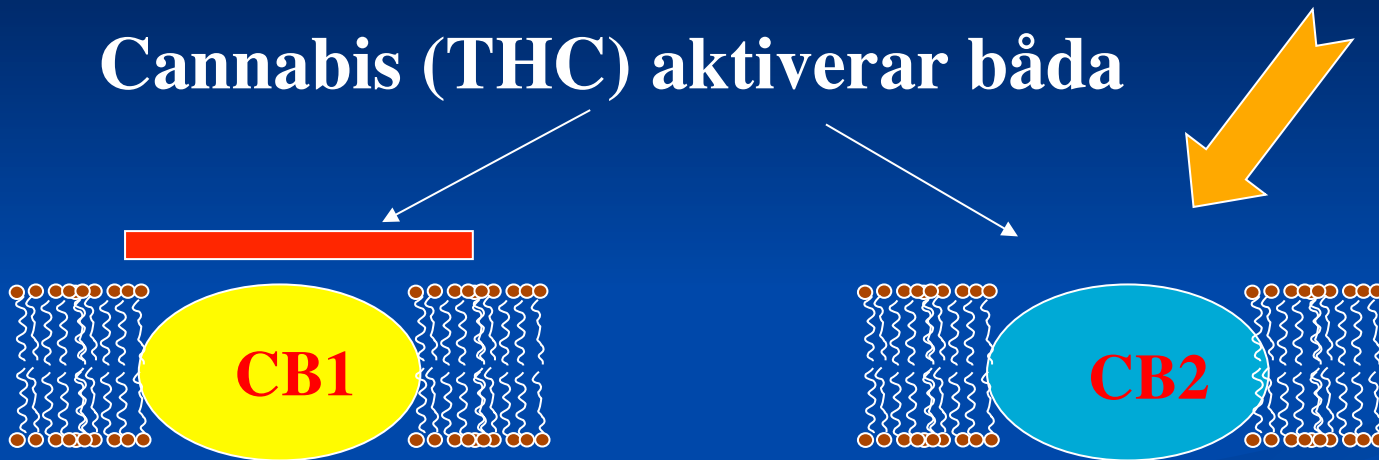
Tobak

Rulla



Cannabinoida receptorer

Cannabis (THC) aktiverar båda



Läkemedel som blockerar CB1 receptorn (neutrala antagonisterna)

alternativt

Läkemedel som stimulerar CB2 receptorn (dämpar smärta, dämpar morfins euforiska effekt men ger ingen eufori)



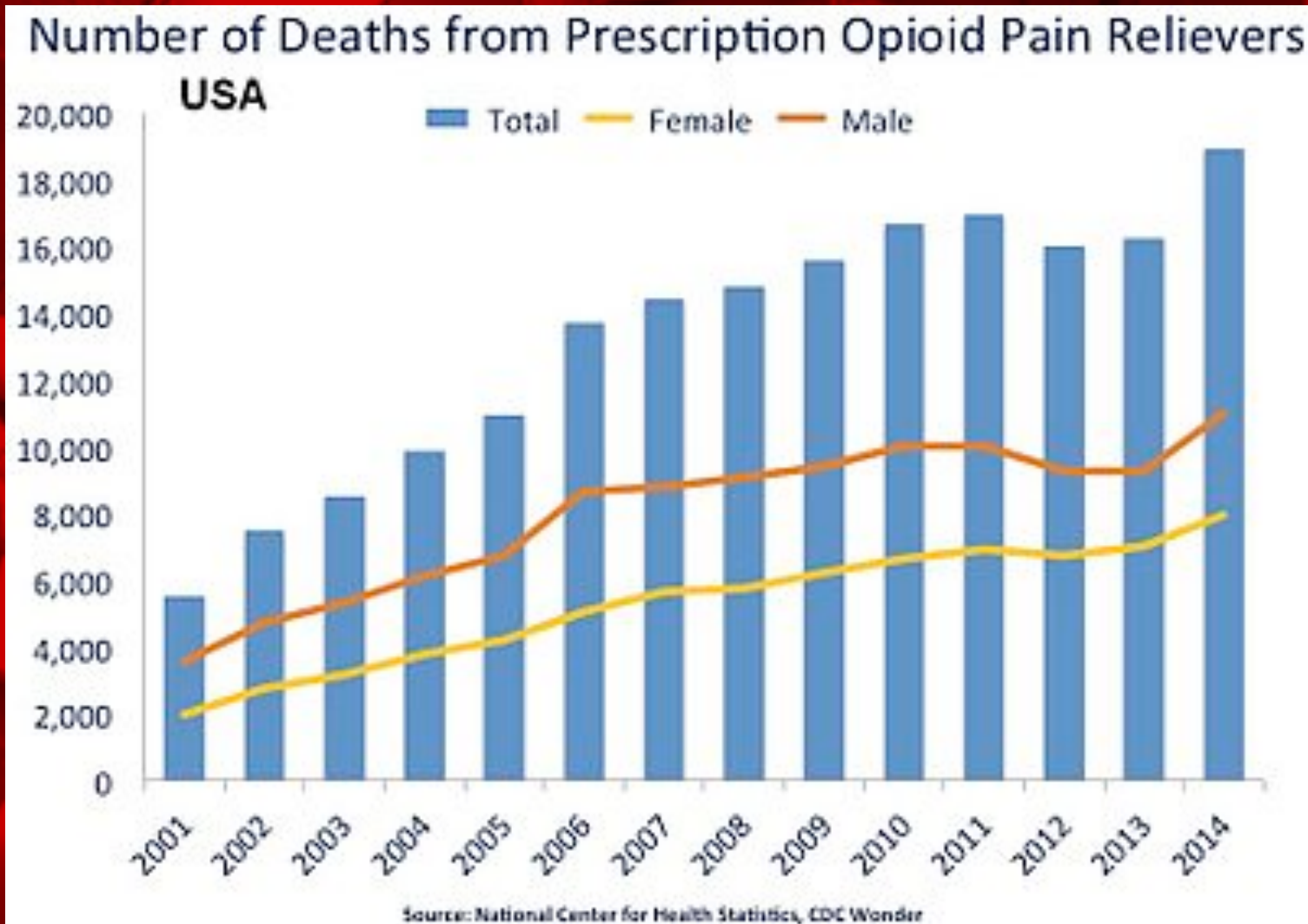
UPPSALA
UNIVERSITET

Heroin causes a high rate of deaths, about 20 – 50 increased risk for mortality but....





USA: Antal dödsfall orsakat av receptbelagda opioider har 3-dubblats de senaste 15 åren För såväl män som kvinnor



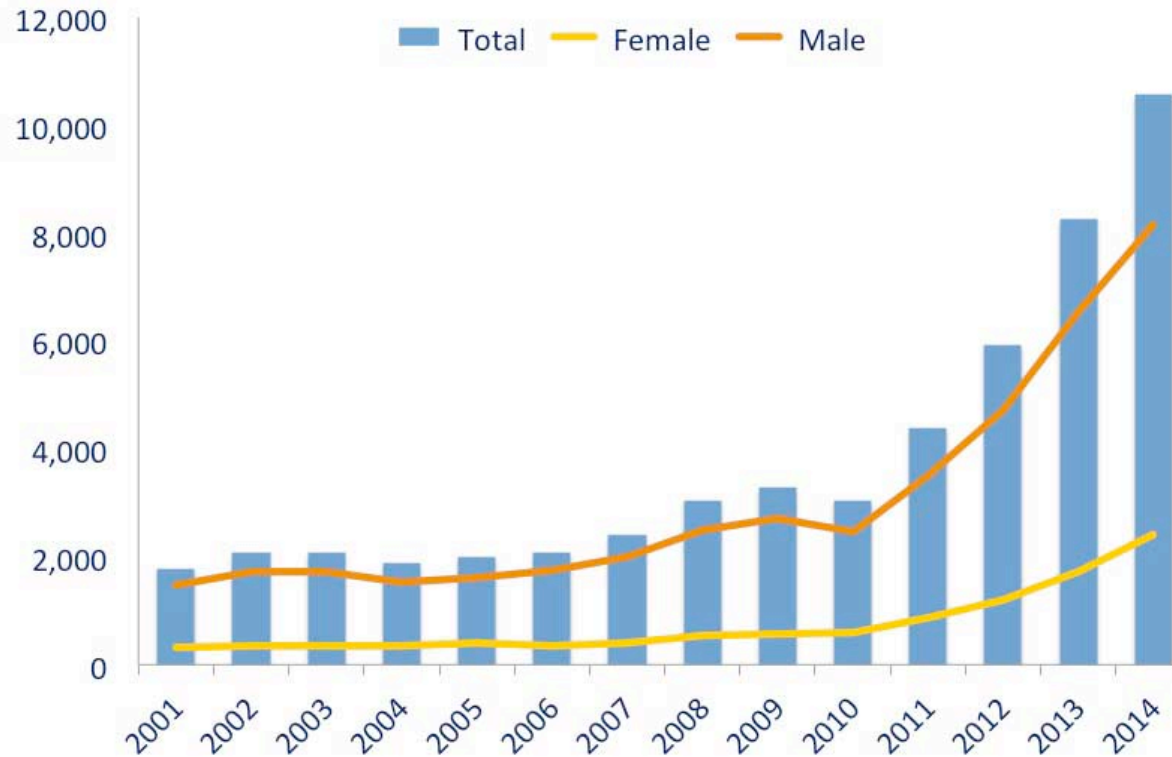


UPPSALA
UNIVERSITET

Antal dödsfall orsakat av heroin har 5-dubblats både bland män och kvinnor



National Overdose Deaths Number of Deaths from Heroin



Source: National Center for Health Statistics, CDC Wonder



Samband mellan användande av receptbelagda opioider och heroin

Nonmedical use of Rx opioids significant risk factor for heroin use



3 out of 4 people
who used heroin in the
past year misused
opioids first



7 out of 10 people
who used heroin in the
past year also misused
opioids in the past year



Från receptbelagda opioider till heroin

Övergång till heroin kan bero på

- Utveckling av tolerans mot receptbelagda opioider
- Ökade svårigheter att få tag på läkemedlet
- Heroin är billigare och lättare att få tag på

Dödsfall i överdoser i USA

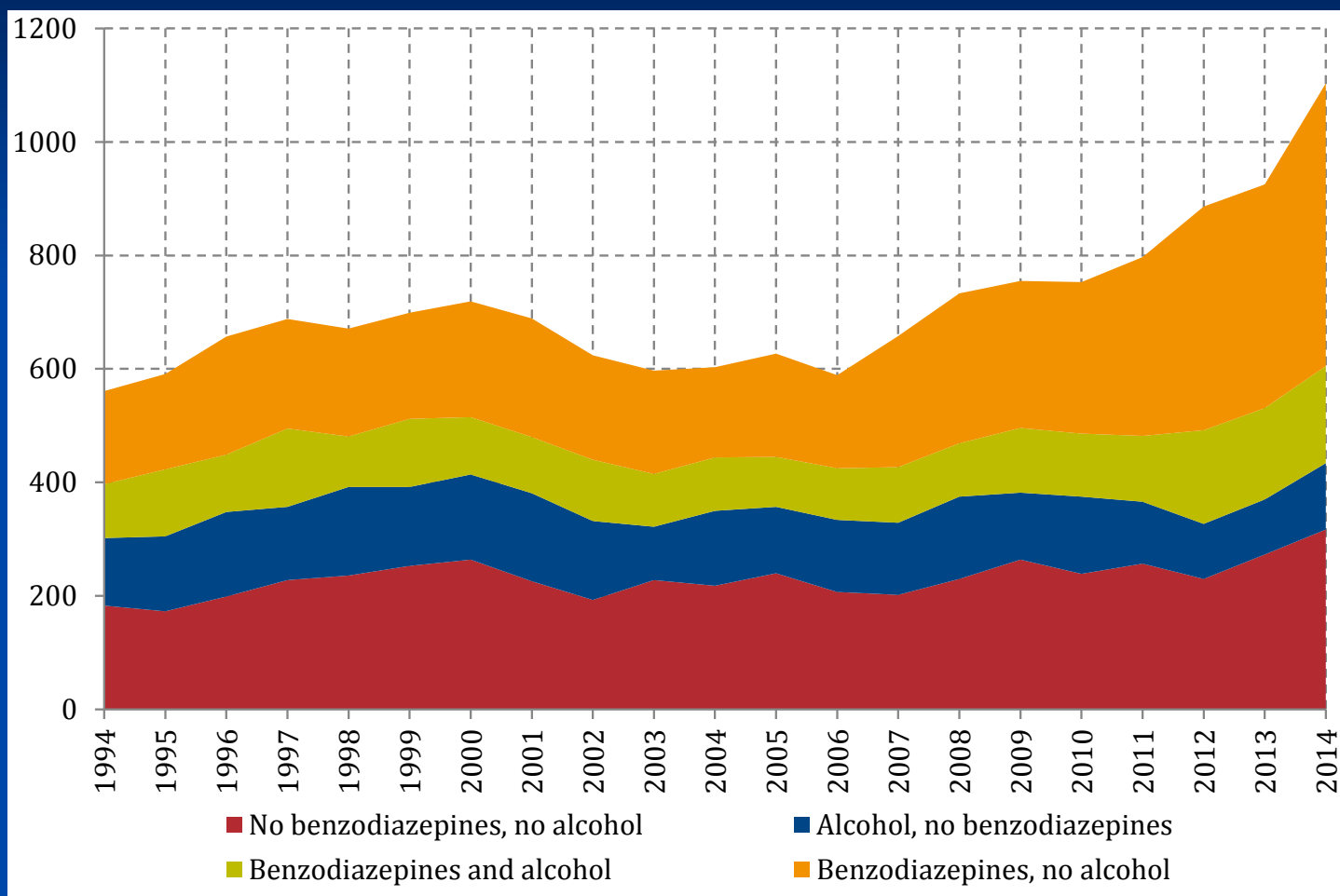
- 47.055 dödsfall i USA under 2014
 - 78 amerikanare dör dagligen av opioid-överdoser
 - 137% ökning sedan 2000
 - 200%-ig ökning i överdoser av opioider
 - 61% av dödsfallen under 2014 p g a opioider
 - Ökningen fanns bland
 - Båda könen, gapet mellan könen utjämnas
 - Folk i åldrarna 25-44 and ≥ 55 år
 - Vita kaukasier och afroamerikaner
 - Mellanwestern, Nordostliga och Söderns regioner
- JAMA febr 2016
- Grace Chang (Harvard, Boston, USA)

Narkotika-relaterade dödsfall i Sverige

- 2008-2014 en ökning på mer än 30% som i stort beror på opioida substanser
- Syntetiska opioider som metadon, buprenorfin, och fentanyl
- En ökning både bland män och kvinnor
- En ökning som sågs i kombinationen av opioider och benzodiazepiner

Narkotika-relaterade dödsfall ökar även i Sverige

Olika kombinationer av alkohol och /eller benzodiazepiner i opioid dödsfall (H Leifman, CAN)

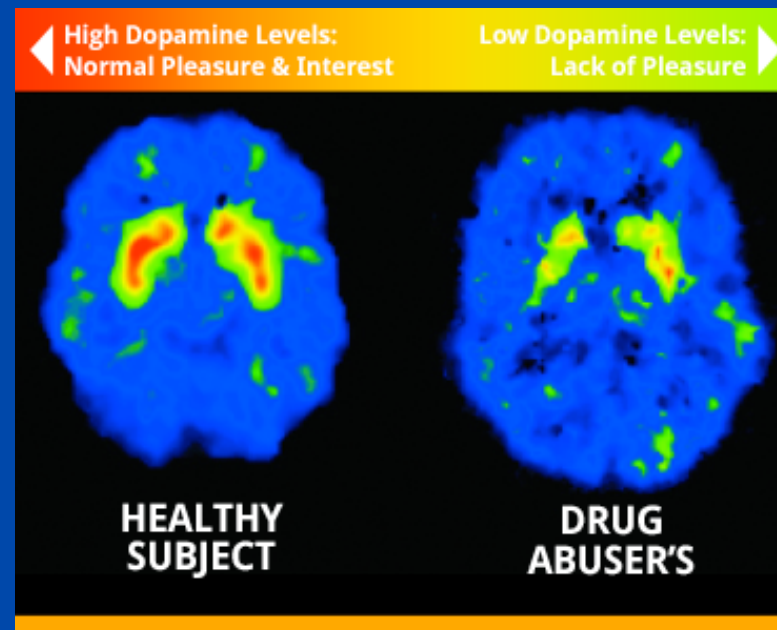




UPPSALA
UNIVERSITET

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Beroende – En snedställning i hjärnan som kan behandlas



[NIDA]



Beroende – En snedställning i hjärnan som kan behandlas

Aktuella behandlingsstrategier

- Psykologisk behandling (Kognitiv behandling, KBT; Beteendereinriktad behandling; Psykodynamisk behandling)
- Psykosocial behandling (Motivationshöjande behandling, MET; Nätverksterapi, NT; 12-stegsbehandling, etc.)
- Läkemedels-assistans (Metadon; Buprenorfin; Naltrexon)

Läkemedelsbehandling

centralstimulerande preparat

Hälso- och sjukvården kan

- behandla personer med amfetaminberoende med naltrexon

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall

- behandla personer med kokainberoende med antidepressiva läkemedel för kokainberoendet

Hälso- och sjukvården bör inte

- behandla personer med kokainberoende med anti epileptika eller centralstimulerande läkemedel

Läkemedelsassisterad behandling opiatberoende

Hälso- och sjukvården bör

- behandla med kombinationen buprenorfin-naloxon
- behandla med metadon

Hälso- och sjukvården kan

- behandla med buprenorfin

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall

- behandla med naltrexon

Opioidanalgetikaberoende

Hälso- och sjukvården bör

- erbjuda personer med opioidanalgetikaberoende nedtrappning
- erbjuda personer med opioidanalgetikaberoende, där nedtrappning inte lett till opioidfrihet, läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin-naloxon

Viktigt att uppmärksamma samsjuklighet

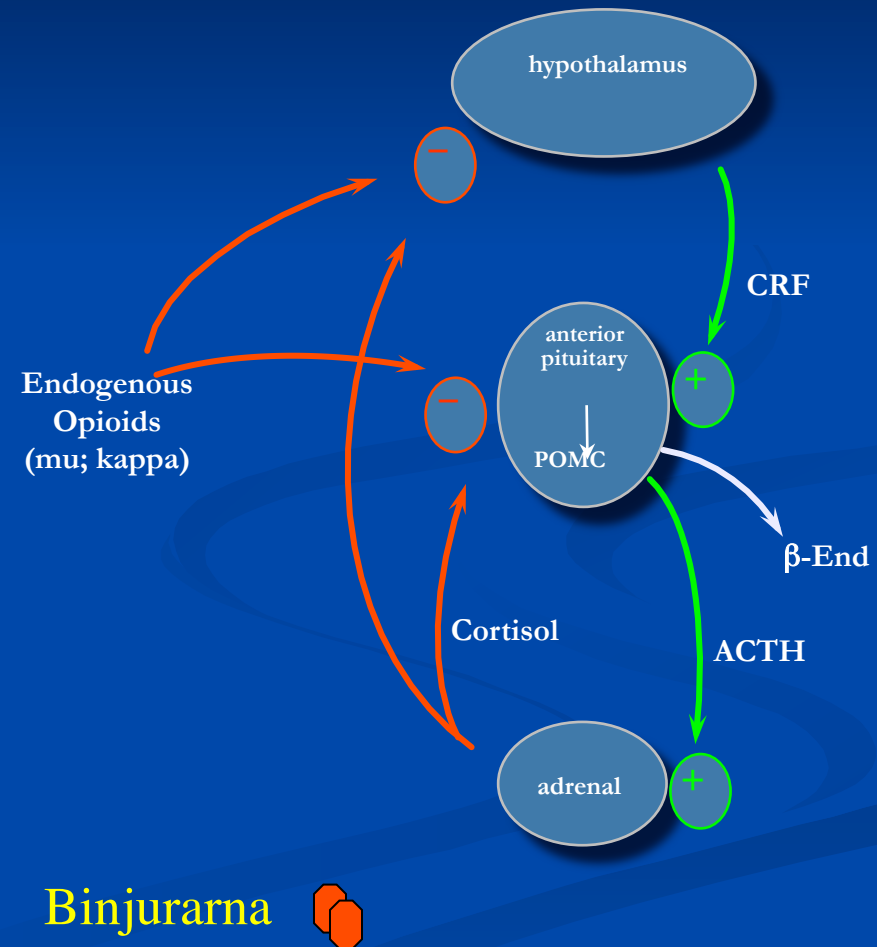
- Ökad risk för ett sämre förlopp.
- Risk för sämre behandlingsmöjligheter, följsamhet till behandling och behandlingsresultat.
- Därför viktigt att samsjuklighet uppmärksammas och att personer med samsjuklighet får hjälp med båda tillstånden samtidigt.

Återfall

Stress-axeln (HPA-axeln)

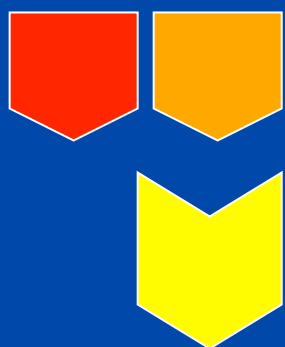
Opiater förändrar även endorfinernas kontroll av stress-axeln (HPA-axeln) vilket bl a innebär påverkan på signal-substansen CRF som har en viktig funktion inom HPA-axeln.

Effekten kan motverkas med hjälp av buprenorfin (Subutex®)



Behandling av heroinister

Agonister



Metadon
(undertrycker
drossökande
beteende)

Partiella agonister



Subutex®
(mild eufori,
blockerar
heroineffekten)

Antagonister



Naltrexon (Revia®)
(blockerar opiateffekt)



UPPSALA
UNIVERSITET

LM vid opioid abstinens

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

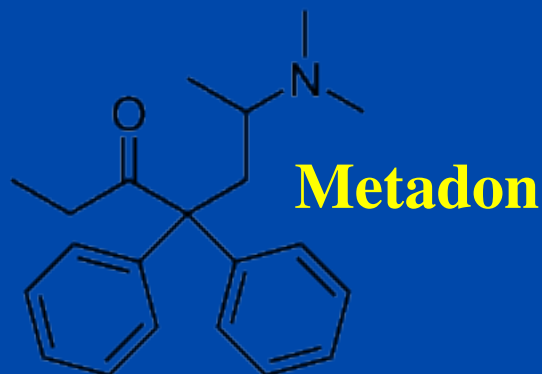
Läkemedel som används för att behandla beroende

Metadon

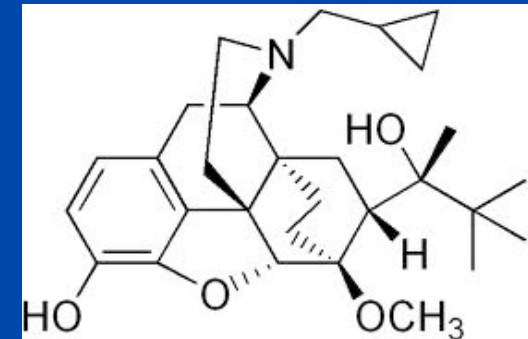
Buprenorfin

Buprenorfin + Naloxon

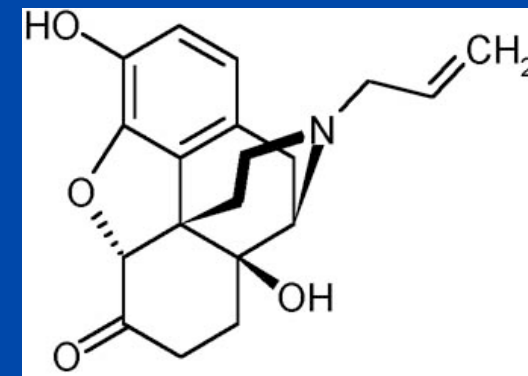
Revia (naltrexon)



Buprenorfin



Naloxon

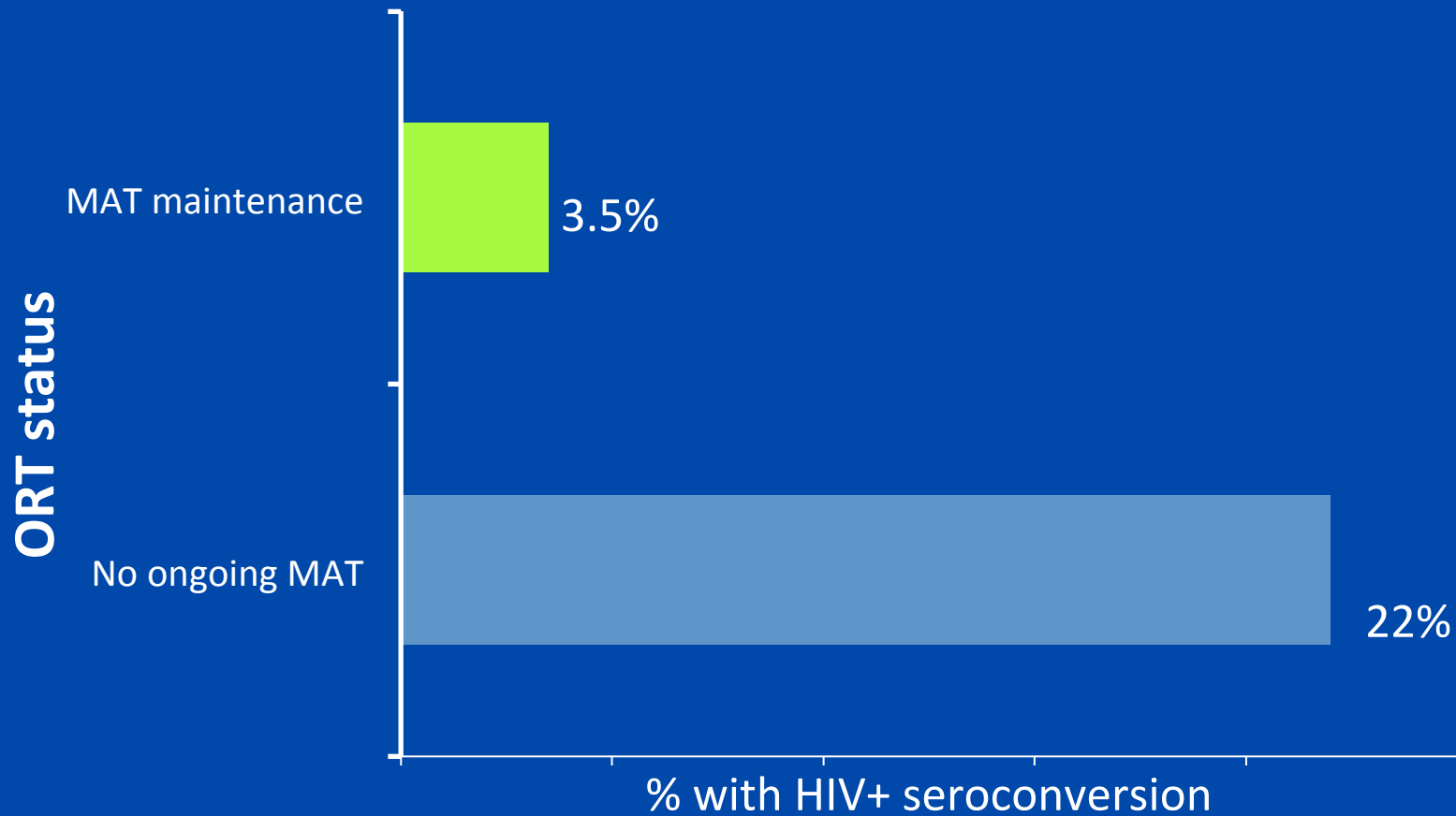




UPPSALA
UNIVERSITET

Behandling av drogberoende innebär prevention mot AIDS

UJOD FORNÄRFRORSKNING
SAMTIDIGT HVB- OCH DROGBEROENDE

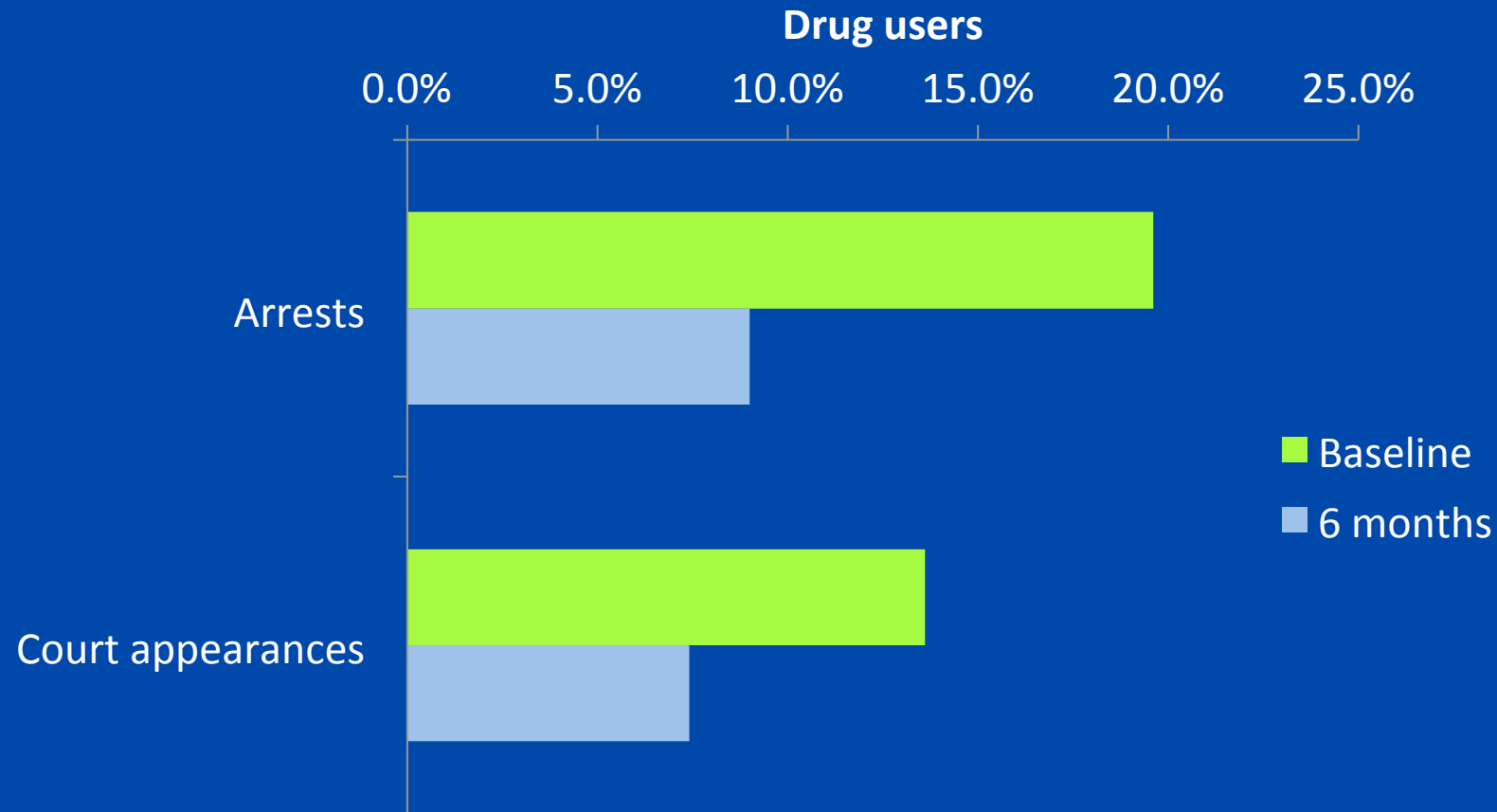




UPPSALA
UNIVERSITET

Kriminalitet minskar i program med läkemedelsbehandling

UFOLOD - UPPSALA FÖRSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE



Läkemedel mot cannabisskador på gång

Hormonet **Pregnelolon** fungerade som hjärnans eget försvar mot THC (tetrahydrokannabinol) – den substans som ger cannabis sin drogeffekt.

Forskarna såg dessutom att de möss och råttor som fick extra tillsatt Pregnelolon i kroppen återfick sitt försämrade minne och blev mindre sugna på att få mer droger efter cannabisanvändning.



UPPSALA
UNIVERSITET

Akupunktur!

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Akupunktur: En endorfin-frisättare!




SouthernCalifornia
Acupuncture
Natural Solutions for Optimal Health

Call Today!
949-892-9167

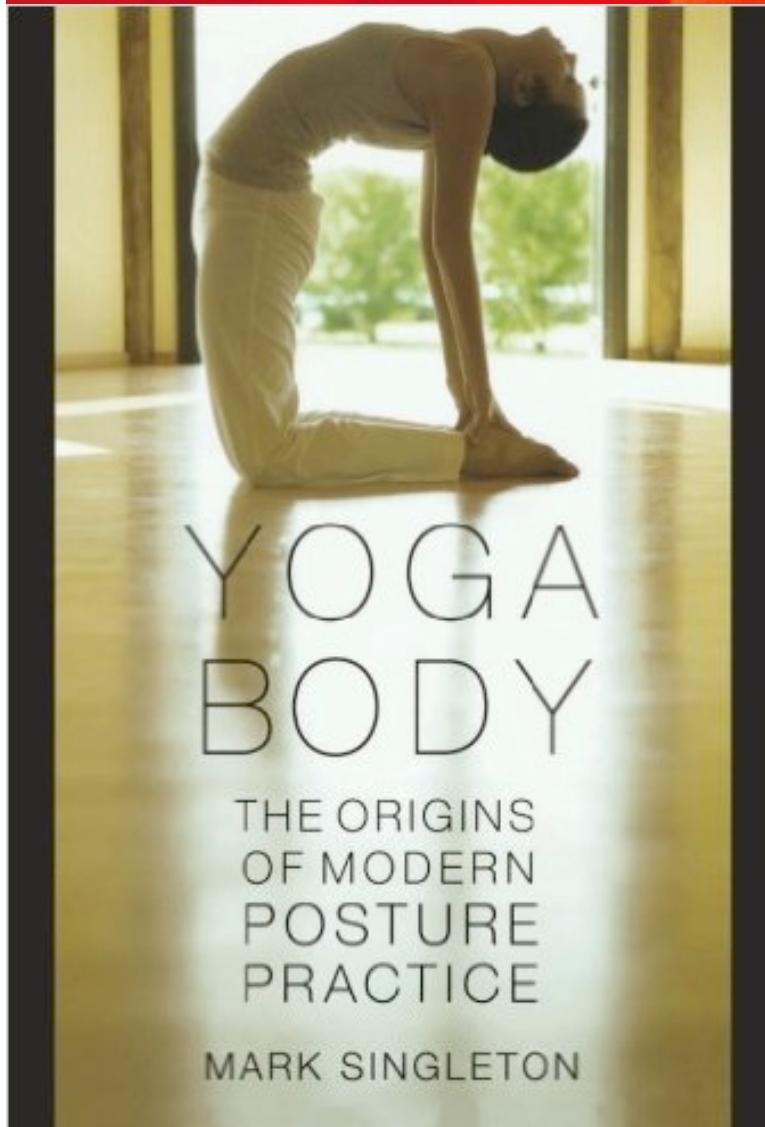




UPPSALA
UNIVERSITET

Yoga med rötter i Sverige!!!

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE



Mark Singleton: The practice of yoga has become hugely popular in the West. Most people assume (and many claim) that 'postural' yoga - characterized by the familiar, demanding, physical poses - is an ancient Indian tradition.

But in fact, as Mark Singleton shows, this type of yoga is quite a recent development, with its beginnings traceable to the middle of the 19th-century. Singleton here presents the first in-depth study of the origins of **postural yoga**, challenging many current notions about its nature and origins



UPPSALA
UNIVERSITET

12-stegsmetoden!

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

Enligt Socialstyrelsens nyligen presenterade riktlinjer för psykosocial behandling av alkoholberoende bör hälso- och sjukvården och socialtjänsten förutom tillhandahållande av motivationshöjande terapi erbjuda kognitiv beteendeterapi (KBT), CRA eller **12-stegsbehandling**.

Här ingår alltså **12-stegsbehandling** eller minnesotamodellen, som enligt Statens beredning för medicinsk utvärdering i en forskningsöversikt från 2001 har belägg för att vara en effektiv behandlingsmetod vid alkoholberoende. Steg 2 handlar om att inse att man inte klarar detta själv. Man behöver Gud.



UPPSALA
UNIVERSITET

U-FOLD FORUM FÖR FORSKNING
OM LÄKEMEDELS- OCH DROGBEROENDE

SCIENTIFIC AMERICAN™

Can HGH Reverse Brain Damage in Drug Addicts?

Study says that human growth hormone may restore memory and attention deficits caused by heroin abuse

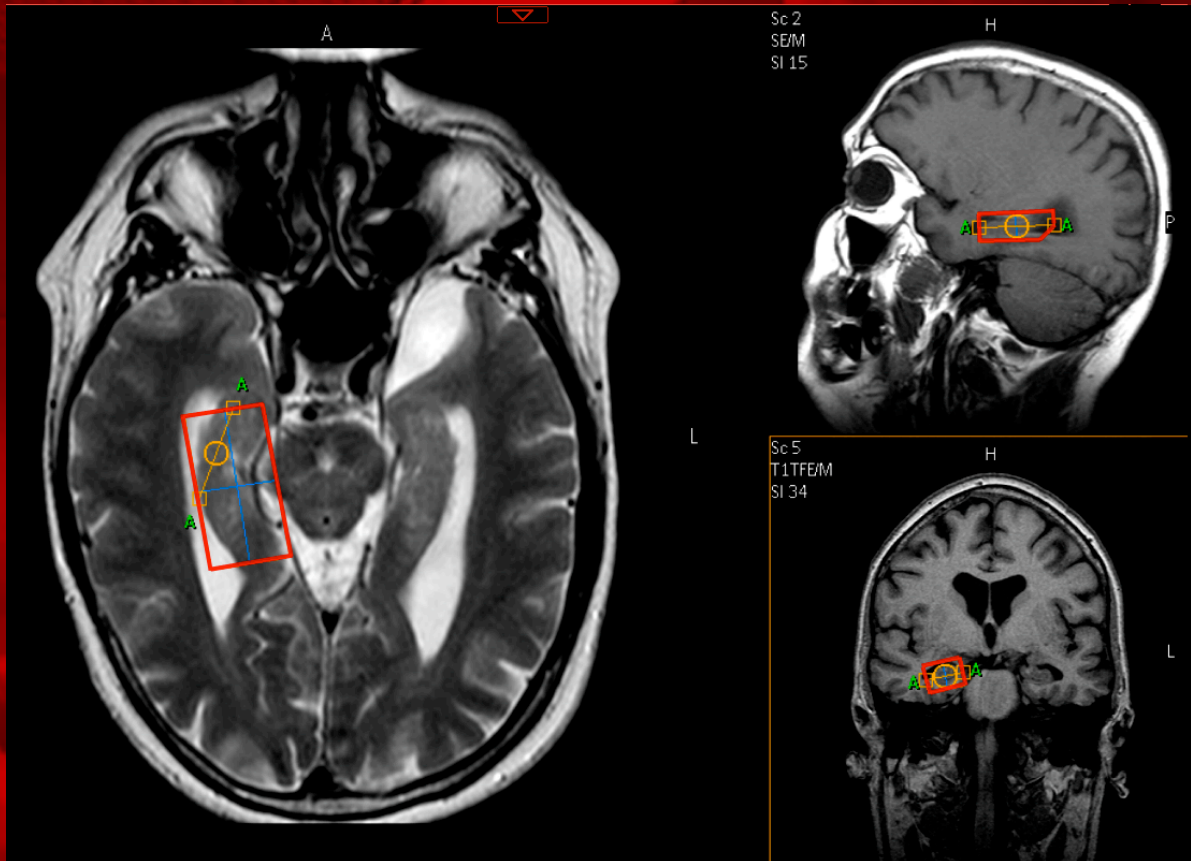
Svensson A-L, Bucht N, Hallberg M, Nyberg F (2008) Reversal of opiate-induced apoptosis by human recombinant growth hormone in murine foetus primary hippocampal neuronal cell cultures.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, May 20;105(20):7304-8.

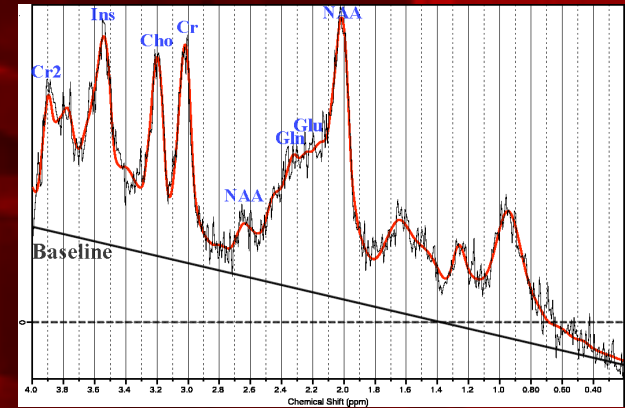


Stockholm – 2015-10-15

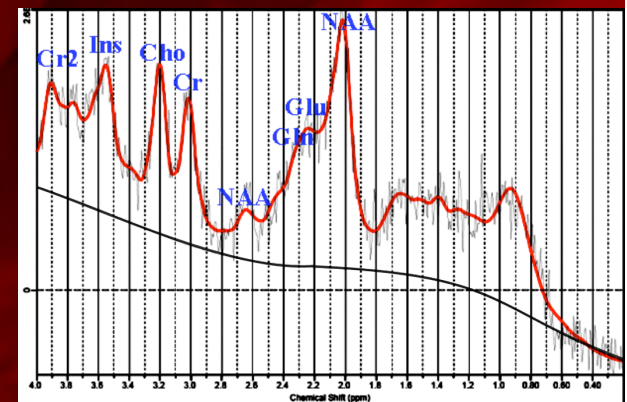
Growth hormone improves cognitive capacity and increases hippocampal activity



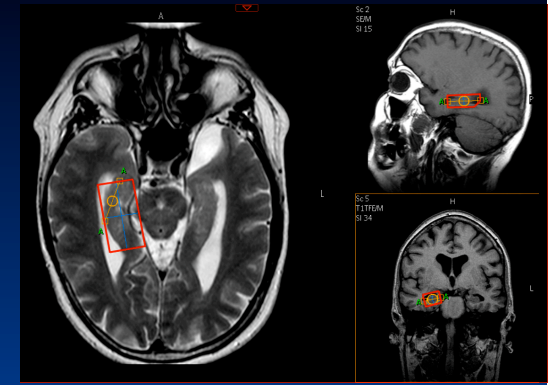
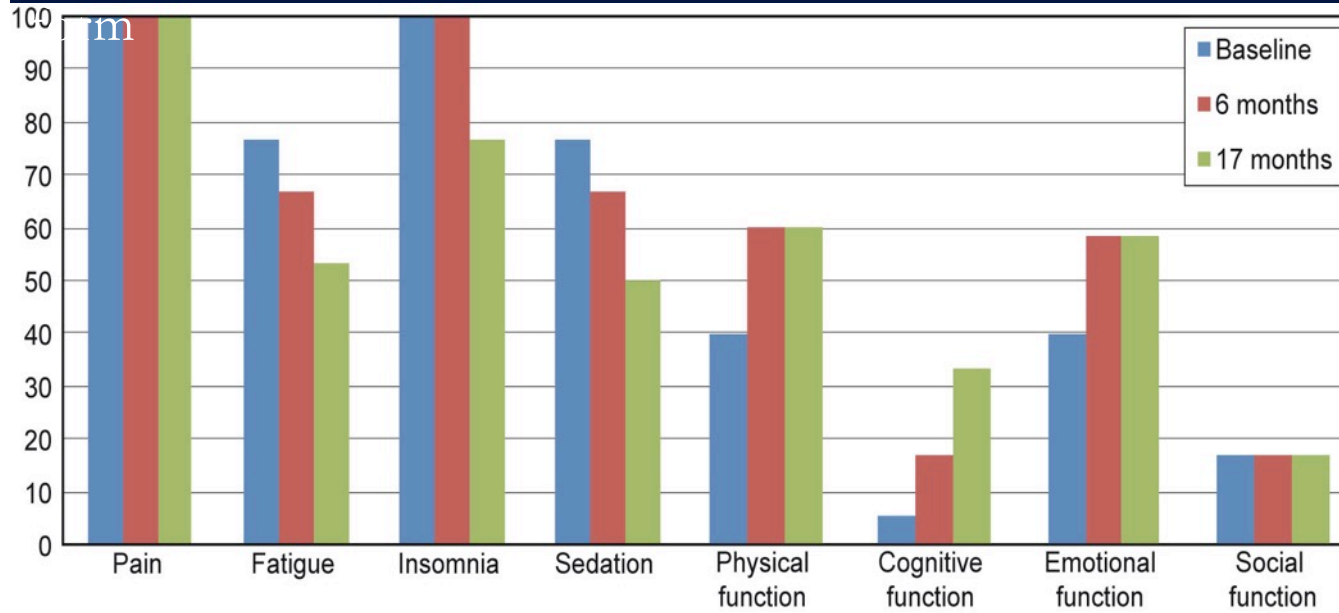
Before treatment



After treatment



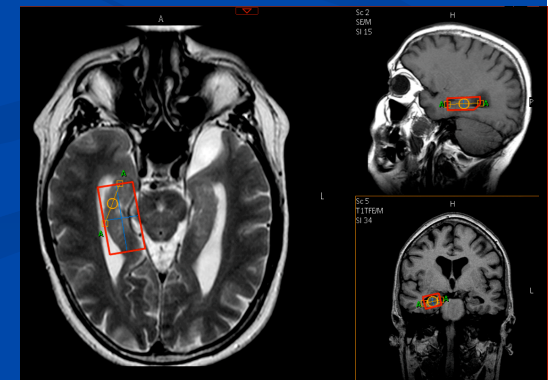
Quality of life and symptoms tested with the EORTC-QLQ



MRS in the right hippocampal region

	Examination 1	Examination 2 (related to examination 1)
Cho/Cr	-	+46%
NAA/CR	-	+43%
Myosin/Cr	-	10%

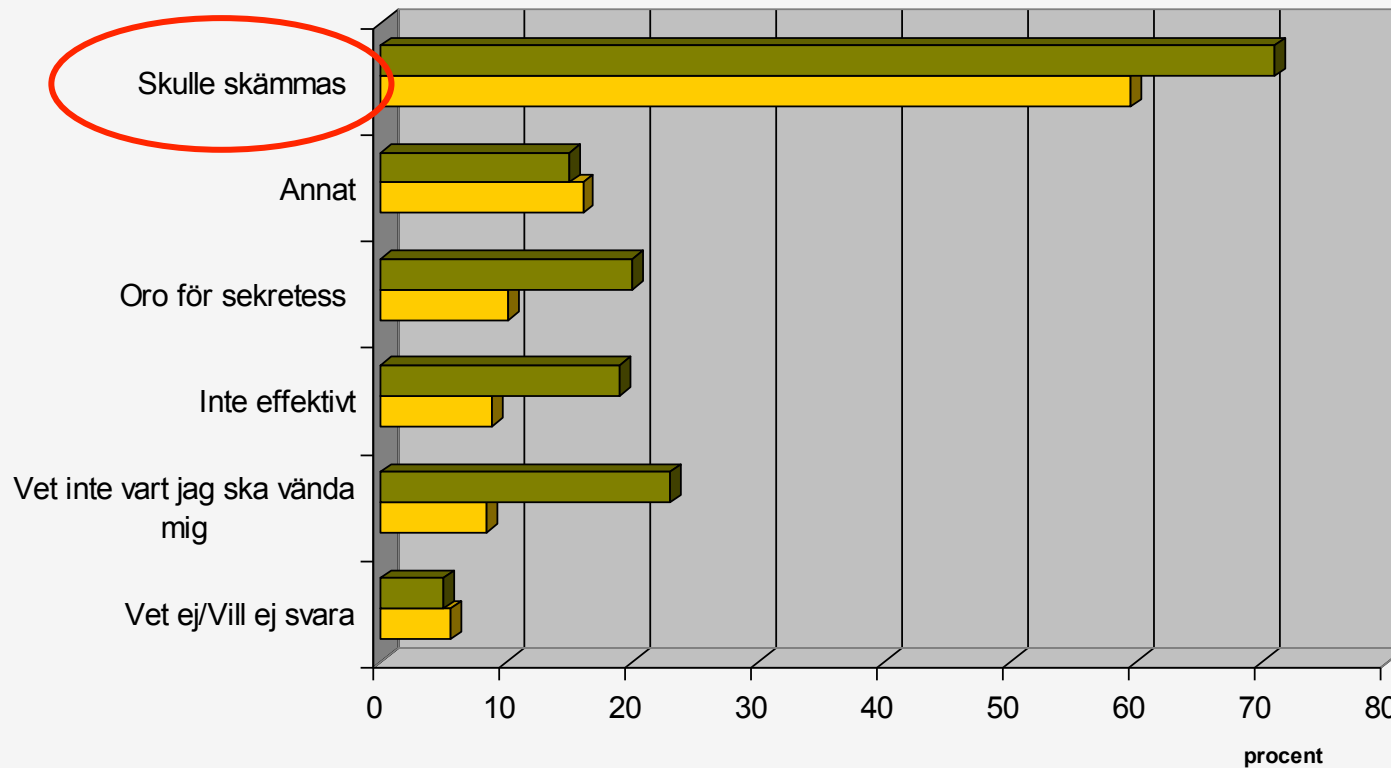
N-acetylaspartate = NAA,
Myoinostol ; Cholin = Cho;
Creatine = Cr





Varför kommer de inte?

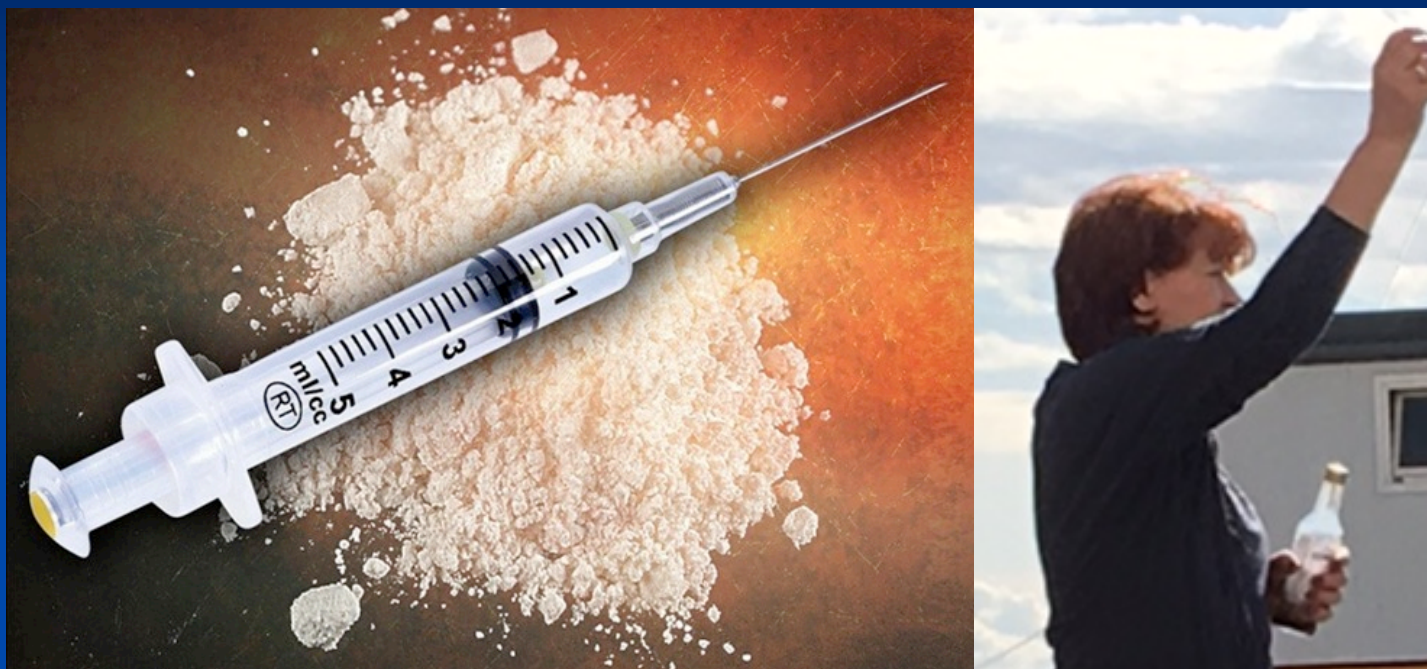
”Det händer att personer med alkoholproblem inte söker vård självmant.
vilken anledning tror du är den vanligaste?”



Källa: Andréasson, Alcohol & Alcoholism, 2013

■ Allmänheten ■ Alkoholberoende

Vägen ur ett beroende.....?



Vägen till drogfrihet och befrielse från beroende:

- *Att ta makten över sitt eget liv*
- *Att hitta en fungerande vändpunkt*
- *Att se missbrukaren som en resurs*