

Cannabis avhengighet i et nevrobiologisk perspektiv

Jørg Mørland

Fagdirektør, Helsedata og digitalisering, FHI

Professor em, UiO

Rusmiddel brukslidelser og avhengighet -DSM 5:

Benytter en «glideskala» og har intet skarpt skille mellom misbruk og avhengighet

- Gjentatt bruk i større mengder eller hyppigere enn planlagt/ønsket
- Vedvarende vansker eller mislykte forsøk på å redusere eller avslutte bruken
- Betydelig tidsbruk for å skaffe, bruke, samt komme seg etter bruken av stoffet
- Utvikling av trang/sug etter rusmidlet (craving)
- Gjentatt bruk som går ut over utdanning, arbeidsliv og oppgaver i hjem/familie
- Fortsatt bruk tross av tilbakevendende bruksrelaterte sosiale eller mellommenneskelige problemer
- Bruken fortrenger goder og sosiale aktiviteter
- Gjentatt bruk i situasjoner med fare for skader og sykdommer
- Fortsatt bruk på tross av erkjente fysiske og/eller psykiske skadevirkninger
- Toleranseutvikling, bruk av økende mengde for å oppnå ønsket effekt, eller redusert effekt ved bruk av samme mengde
- Abstinenssymptomer ved redusert bruk og/eller bruk av rusmiddelet for å lindre slike symptomer

- Vurdering: 2-3: «Mild»; 4-5: «Moderat»; 6+: «Alvorlig» (= Avhengighet)

Cannabis brukslidelse (avhengighet)

- Ca 10 % av brukerne utvikler avhengighet
- 16-17 % av de som starter cannabis røyking i ungdomsårene utvikler avhengighet
- Økt risiko for cannabis brukslidelse ved:
 - Tidlig start
 - Hyppig cannabisbruk
 - Ha en depresjonsdiagnose
 - Bruke andre rusmidler
 - Genetikk (cannabisreseptor variant)
- Vanligste rusmiddel blant de som søker avhengighetsbehandling i Europa

Rusmiddelbruk

1. En enkelt gang



2. Sjelden, intet fast mønster



3. På fester, i helger etc.



4. Mer tvangsmessig, regelmessig misbruk



5. Tvangsmessig, hyppig (evt. daglig), avhengighetspreget

Rusmiddelbruk

Komplekse
neurobiologiske
mekanismer
(kun delvis kjente
neuroplastiske endringer)

Anses som viktige
for å opprettholde
«avhengighet»

1. En enkelt gang
2. Sjelden, intet fast mønster
3. På fester, i helger etc.
4. Mer tvangsmessig, regelmessig misbruk
5. Tvangsmessig, hyppig (evt. daglig), avhengighetspreget



Disse «fysiske» plagene
anses som mindre viktige, men
kan opprettholde avhengig-
hets preget bruk

Evt. fysiske
abstinens-
reaksjoner

Fysiske
abstinensreaksjoner for
- opiat

[- alkohol
- benzodiazepiner]
(puls, blodtrykk,
hjerteraksjon, svette,
gåsehud etc.) = økt autonom
sympatisk aktivitet

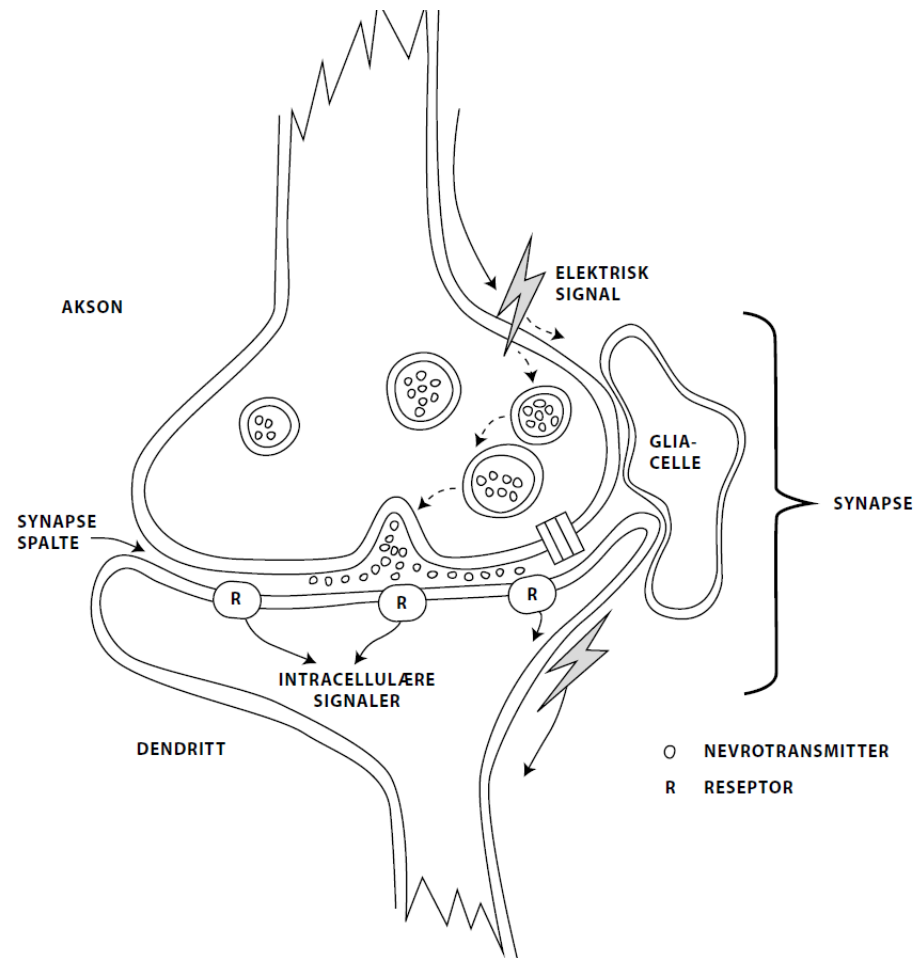
Hvilken nevrobiologisk bakgrunn har cannabis avhengigheten?

- I utgangspunktet den samme som for andre rusmidler
- Det er imidlertid noen usikkerhet knyttet til dette og behov for flere studier

Hjernen

- Ca 100 milliarder hjerneceller (nevroner)
- I gjennomsnitt har hvert nevron forbindelse med flere tusen andre nevroner i spesielle kontaktområder (synapser) ved hjelp av signalmolekyler som virker på mottakere (reseptorer) i kontaktnevronene
- Når et signalmolekyl aktiverer en mottaker kan mottagende nevron endre sin aktivitet på mange vis
- Det foregår betydelig kommunikasjon mellom nevronene i hvile, og denne øker i forskjellige områder feks. ved innkomne sanseinntrykk, tenkeprosesser, emosjoner og atferdsendring

Kommunikasjon mellom nevroner



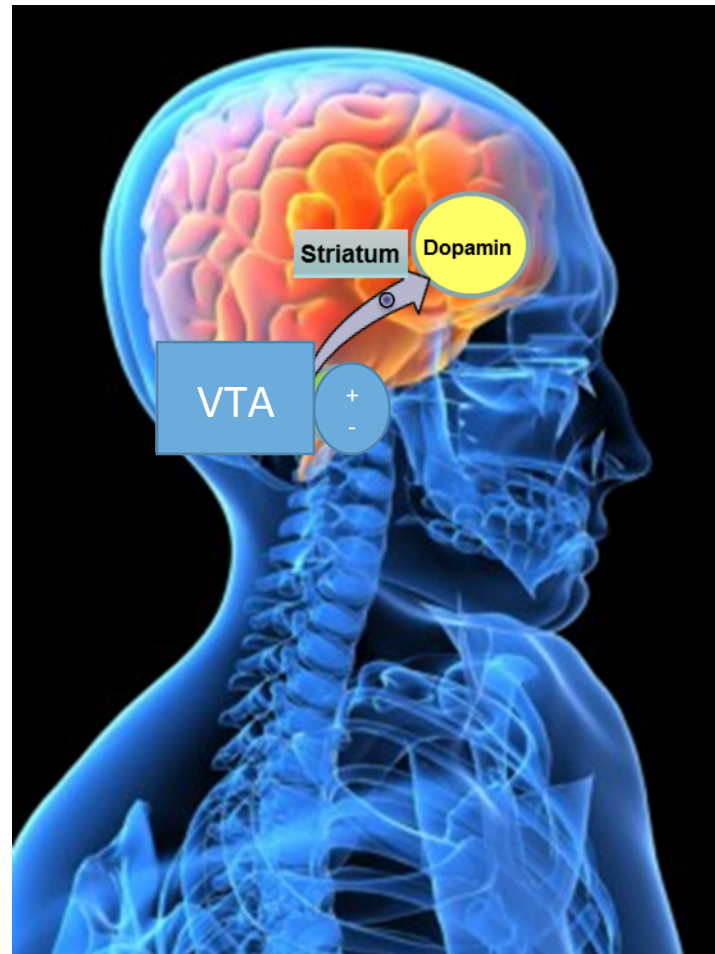
Kommunikasjon mellom nevroner

- Hjernen benytter seg stort sett av 10 – 15 forskjellige neurotransmitter systemer
- Hvert nevron inneholder stort sett bare én type neurotransmitter (f.eks GABA, eller glutamat, eller serotonin, eller dopamin mfl) som brukes i den synaptiske forbindelsen med neste nevron

Rusmidler: virkninger av enkeltinntak

- **Alle** rusmidler virker ved å endre synaptisk kommunikasjon
 - Mer eller mindre neurotransmitter enn ellers
 - Stimulere eller hemme reseptor
- Rusmidlene kan påvirke kommunikasjonen ved de forskjellige neurotransmitterne som foreligger i hjernen
- Rusmiddelet er spesifikke, hvert rusmiddel påvirker bare ett eller noen få av neurotransmittersystemene
- De fleste rusmidler har én **fellesvirkning**: økt dopamin kommunikasjon
- Nevroner som benytter dopamin er relativt få og er samlokalisert

Atferdsregulering ved nevroner som benytter dopamin



Hva er normalfunksjonen i disse områdene?

- Utviklingsmessig sett : svært gamle
- De er «automatiske» og opererer i stor grad på det ubevisste plan
- De reagerer på sanseinntrykk og aktiveres av slike som kan gi oss en form for belønning, viktig informasjon eller utsette oss for fare
- Hjelper til å styre mennesker og dyrs atferd mht å oppnå belønning, unngå ubehag og fare, samt å ta vare på viktig og nyttig informasjon
- Viktige for at vi oppnår våre mål

Natural stimulation:

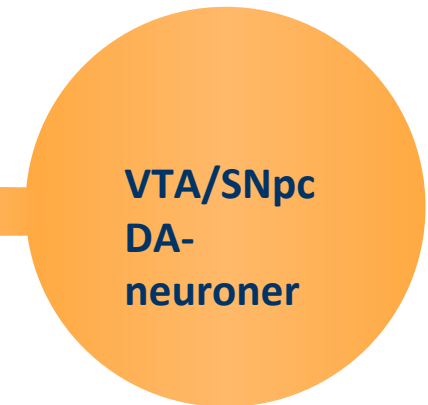
Food

Water

Social interaction

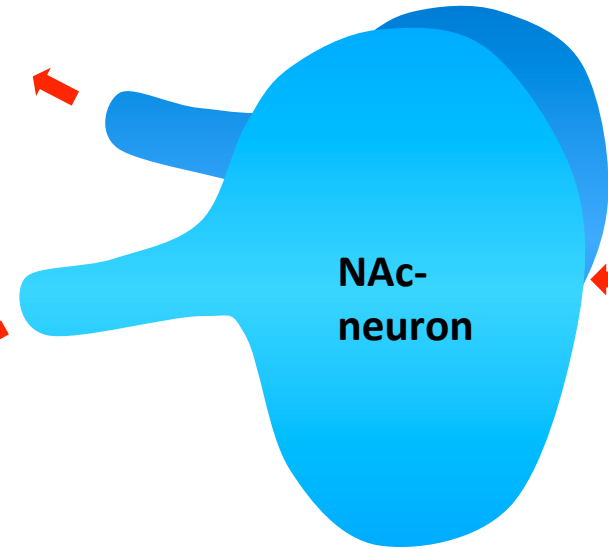
Sex

Nursing



**VTA/SNpc
DA-
neuroner**

DA



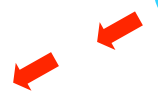
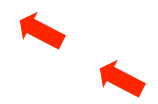
**NAc-
neuron**

Reward(value)

Positive exper.

Motivation

(Pleasure ?)



Salience

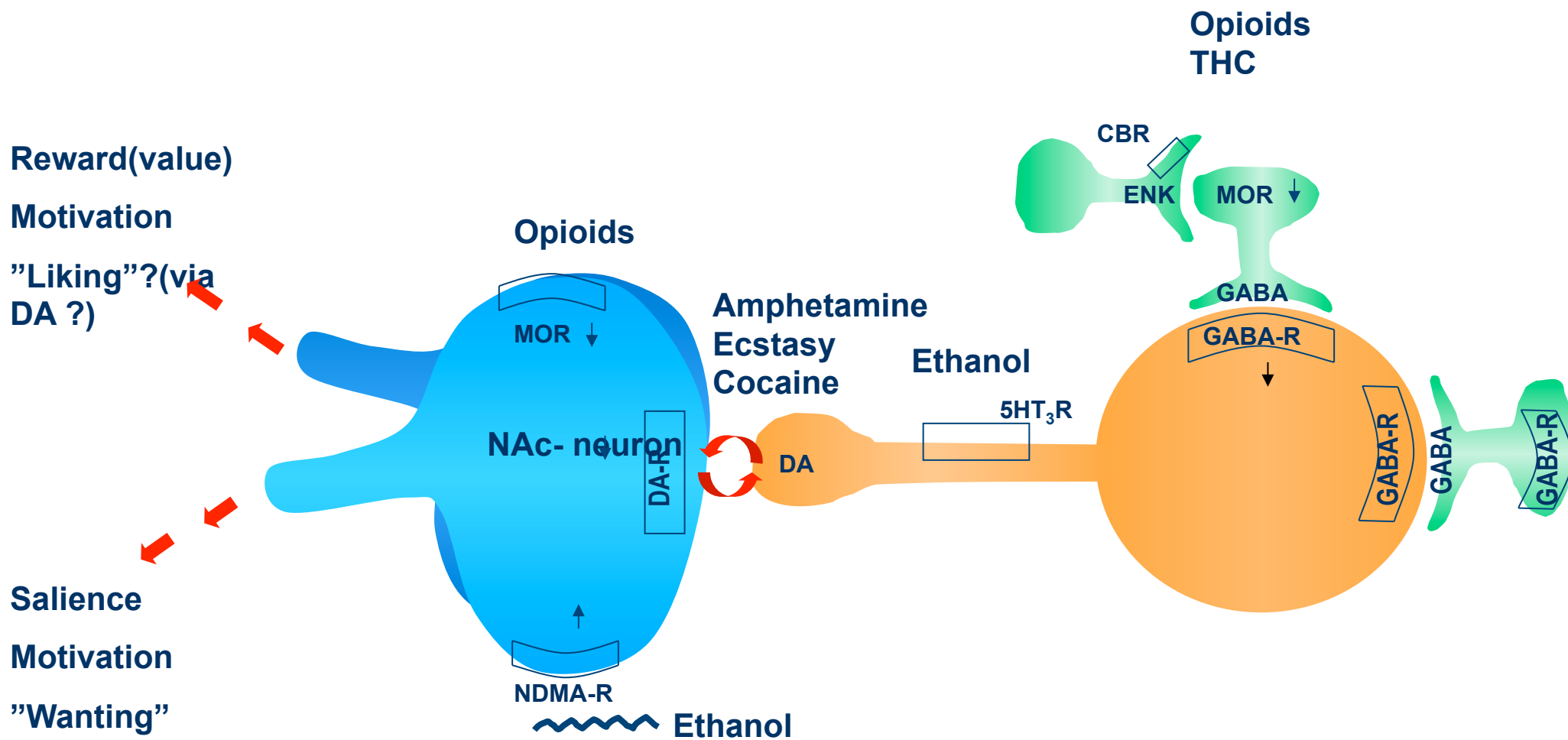
Motivation



Dopaminøkning i nucleus accumbens etter rusmiddelinntak

- Inntreffer ved enkeltinntak av de fleste rusmidler:
 - I stor nok dose
 - Som når hjernen tilstrekkelig raskt
- En forutsetning for rusopplevelse
- Ikke tilstrekkelig til å gi rusopplevelse
- Dopaminøkningene etter rusmidler overgår økningene ved naturlige stimuli uten at det foreligger positive eller viktige hendelser

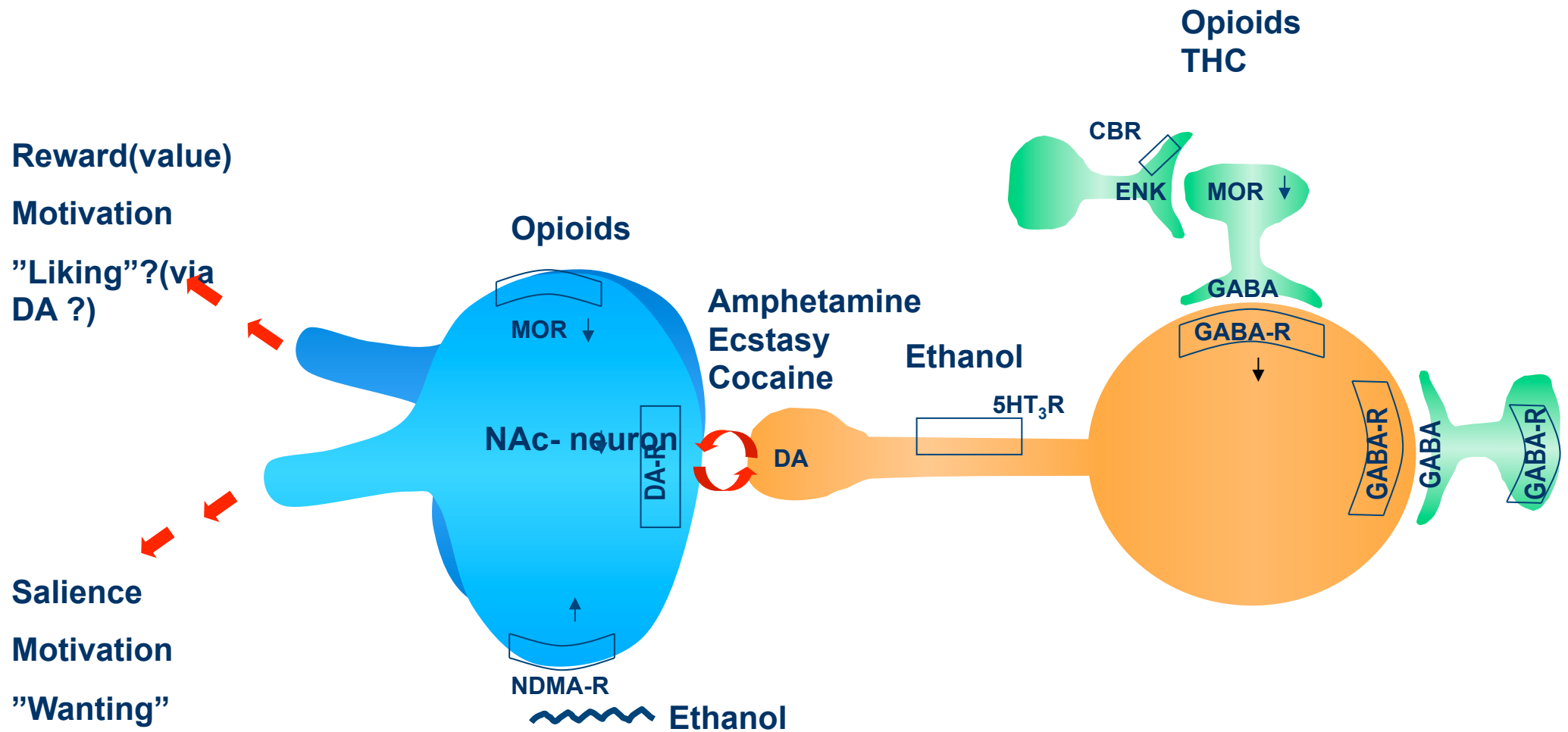
Rusmidler oppfattes (farmakologisk) som signal om belønning og viktighet

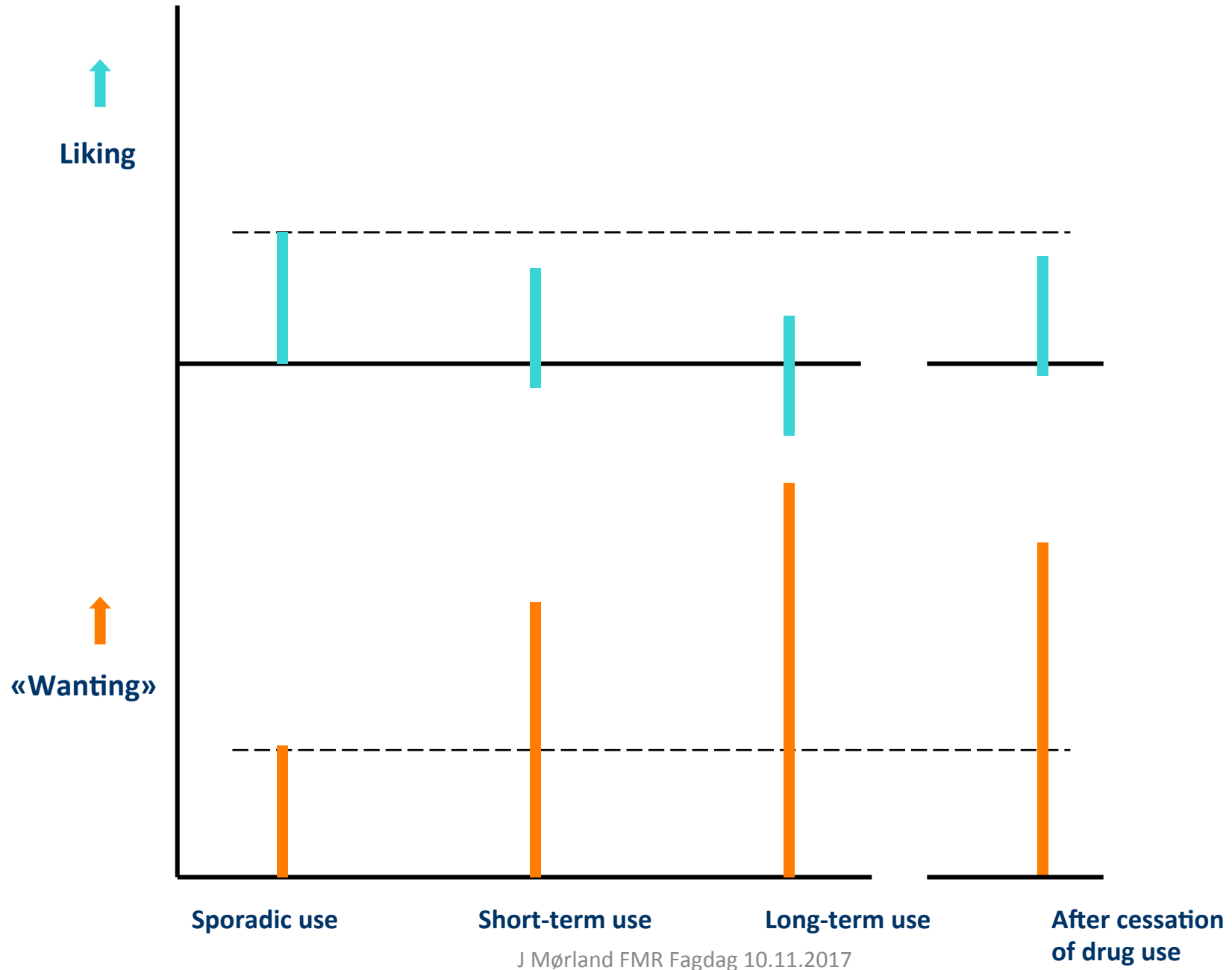


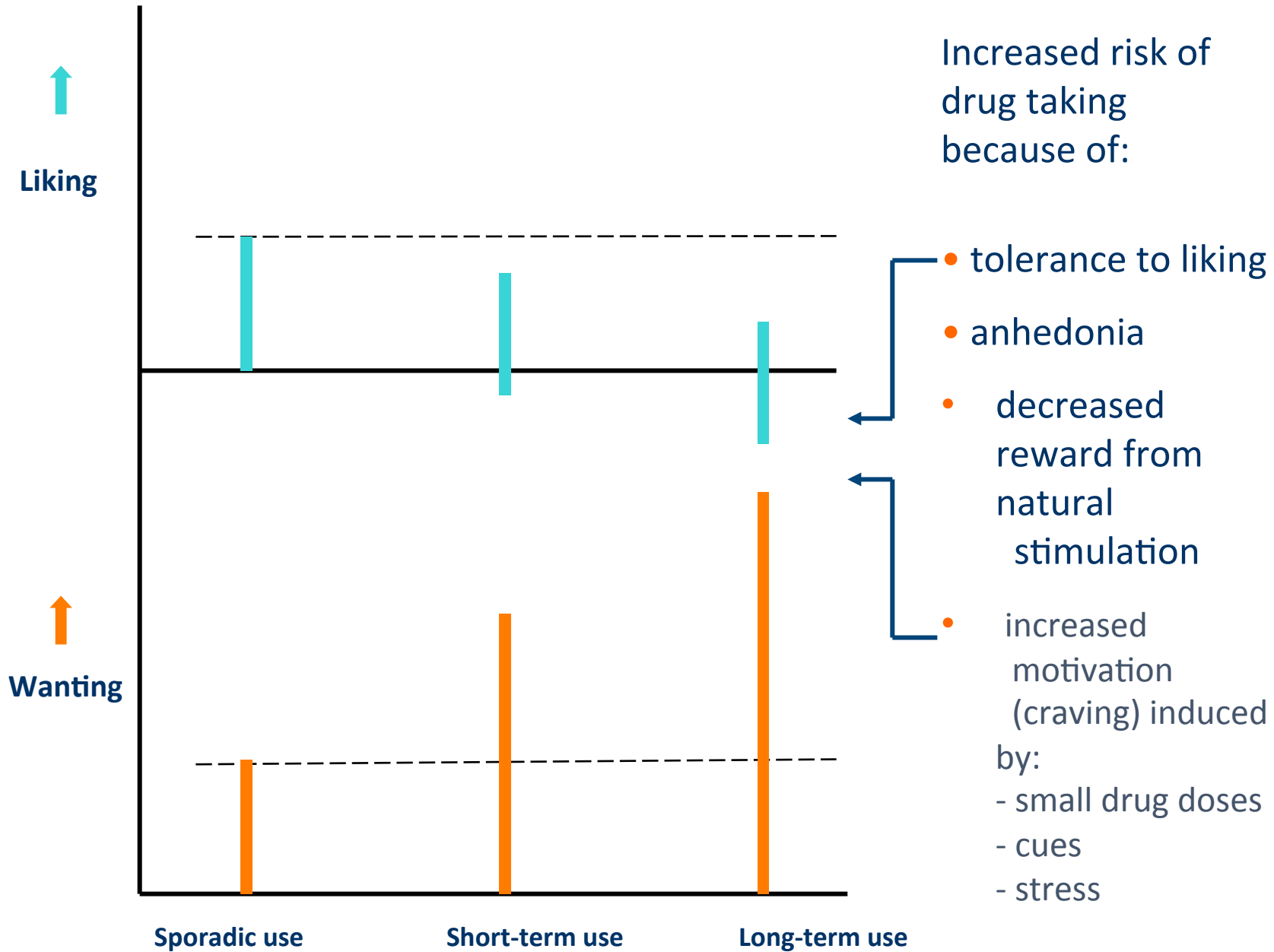
Nevrobiologisk syn på avhengighet

- **Alle rusmidler** oppfattes bl.a. som signaler om belønning og viktighet (uten å være det) i sentrale atferds regulerende systemer, knyttet til deres evne til å **øke dopaminsignaler** i disse områdene
- **Gjentatt, hyppig bruk** endrer disse systemene neuroplastisk:
 - De «læres» til å oppfatte rusmidlene som viktigere og mer betydningsfulle enn tidligere, og kan også gjøre rusmiddelbruken mer automatisk
 - Kontrollmekanismer for rusmiddelbruk svekkes
 - Belønningsopplevelsen knyttet til hvert inntak svekkes, senket «gledesnivå» når rusmiddel ikke er tilstede, og naturlige stimulus evne til belønning svekkes
 - Angst og stress vil kunne øke
- Sammen med **andre neuroplastiske** endringer skapes det et neurobiologisk grunnlag som gjør det vanskeligere å velge bort rusmidler enn tidligere
- **Avhengighet skapes** ved gjentatt hyppig rusmiddelinntak
- Kan skje **hos alle**, men arvelige faktorer og annen sårbarhet betyr en god del

Ved gjentatt hyppig rusmiddelbruk vil aktiviteten i nevroner som formidler «liking» gå ned, mens den øker i nevroner som formidler «wanting»





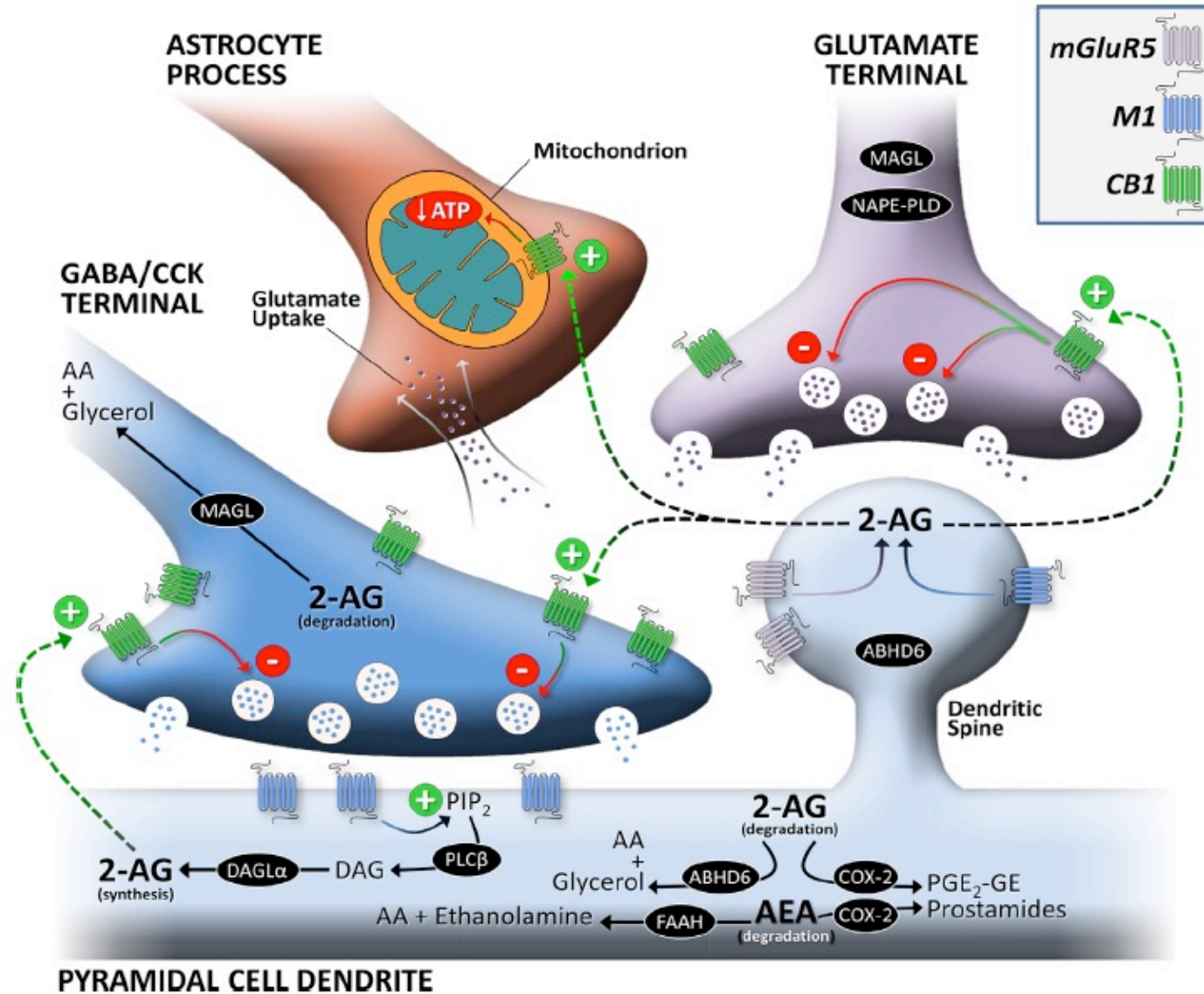


Gir enkeltbruk av cannabis dopaminøkning?

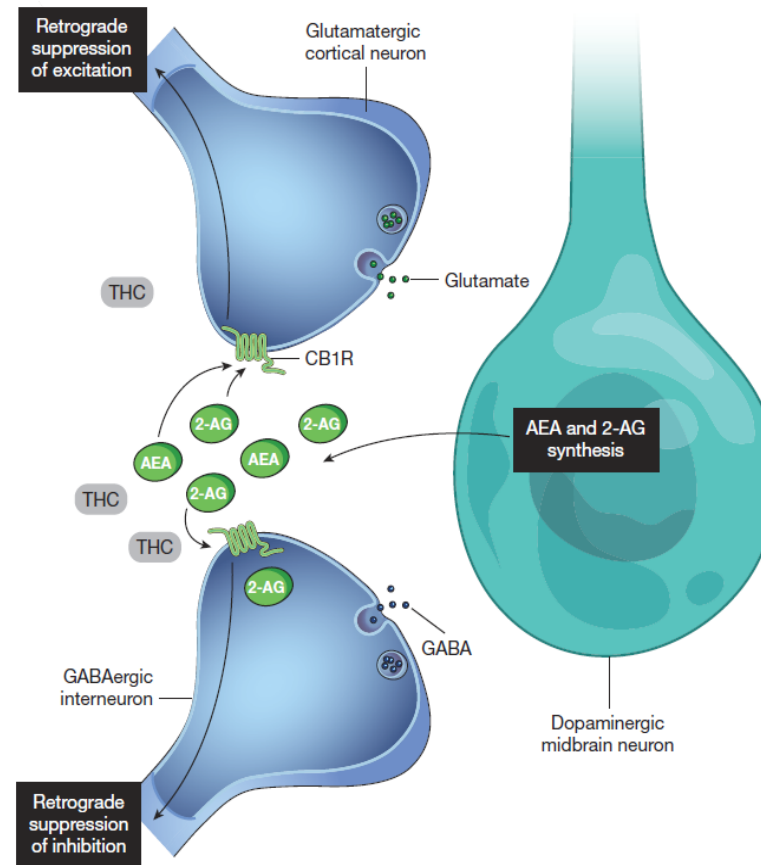
Undersøkt for cannabinoidet THC (tetrahydrocannabinol)

- Virkningsmekanismen for THC er komplisert

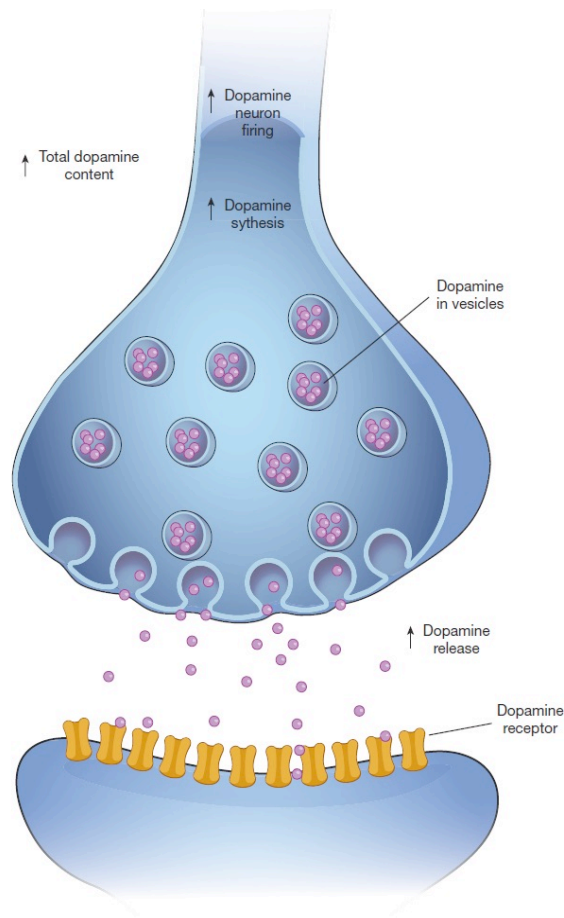
Det endocannabinoide system: Regulerer lokale prosesser i hjernen



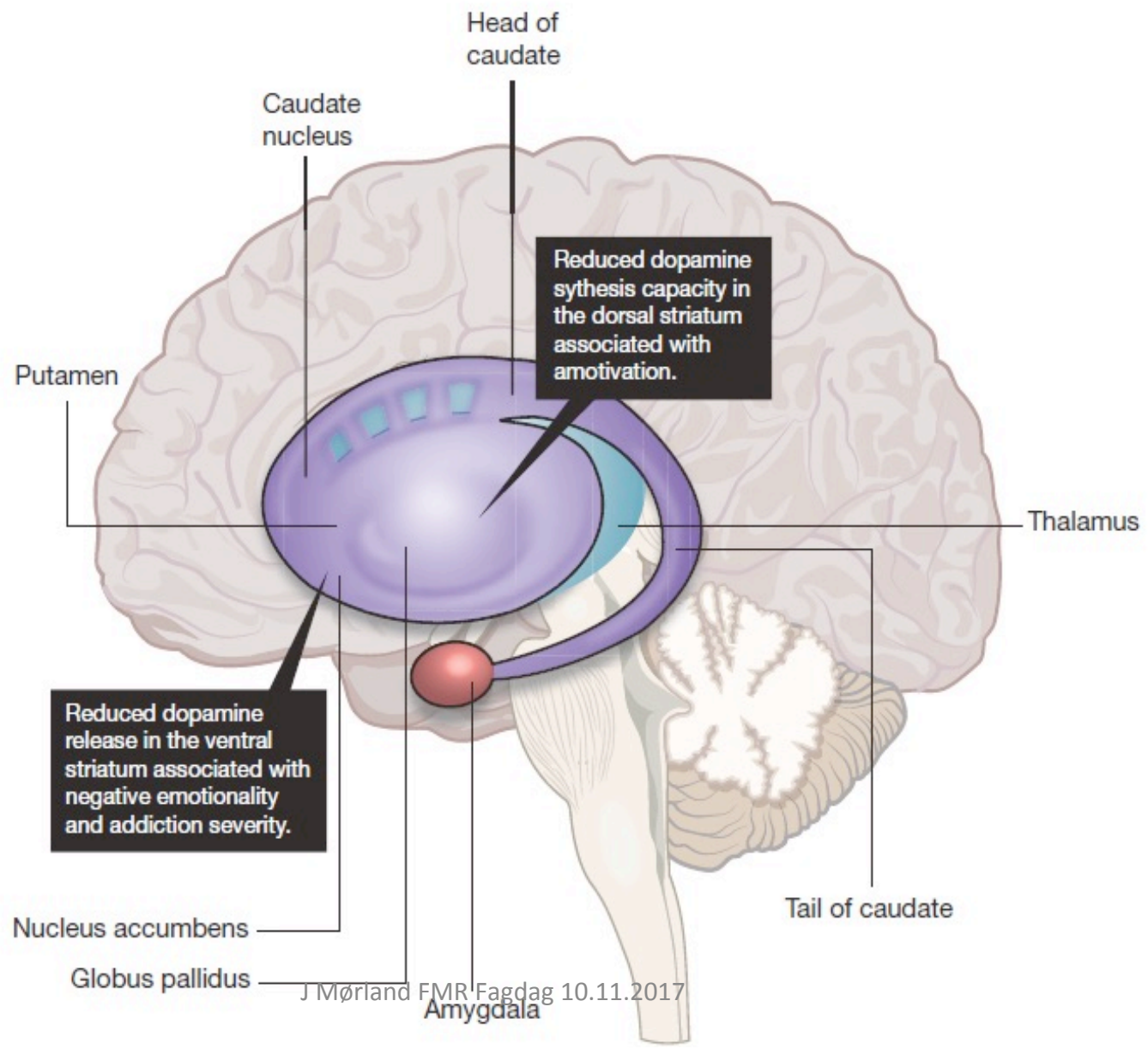
THC: Muligheter for å stimulere og hemme nevroner som gir dopaminsignaler



Enkeltinntak av THC øker (stort sett) dopamin



Gjentatt bruk av cannabis: Redusert dopamin i visse områder



Problem ved langtidsvirkninger av THC

- Var det lavt dopamin på forhånd ?
- Redusert dopaminfunksjon er ikke helt som for andre rusmidler
- Ser ikke samme økning av dopamin funksjonen knyttet til «wanting» som for andre rusmidler
- Konklusjon: Det trengs mer forskning

Rusmiddelbruk

Komplekse
neurobiologiske
mekanismer
(kun delvis kjente
neuroplastiske endringer)

Anses som viktige
for å opprettholde
«avhengighet»

1. En enkelt gang
2. Sjelden, intet fast mønster
3. På fester, i helger etc.
4. Mer tvangsmessig, regelmessig misbruk
5. Tvangsmessig, hyppig (evt. daglig), avhengighetspreget



Disse «fysiske» plagene
anses som mindre viktige, men
kan opprettholde avhengig-
hets preget bruk

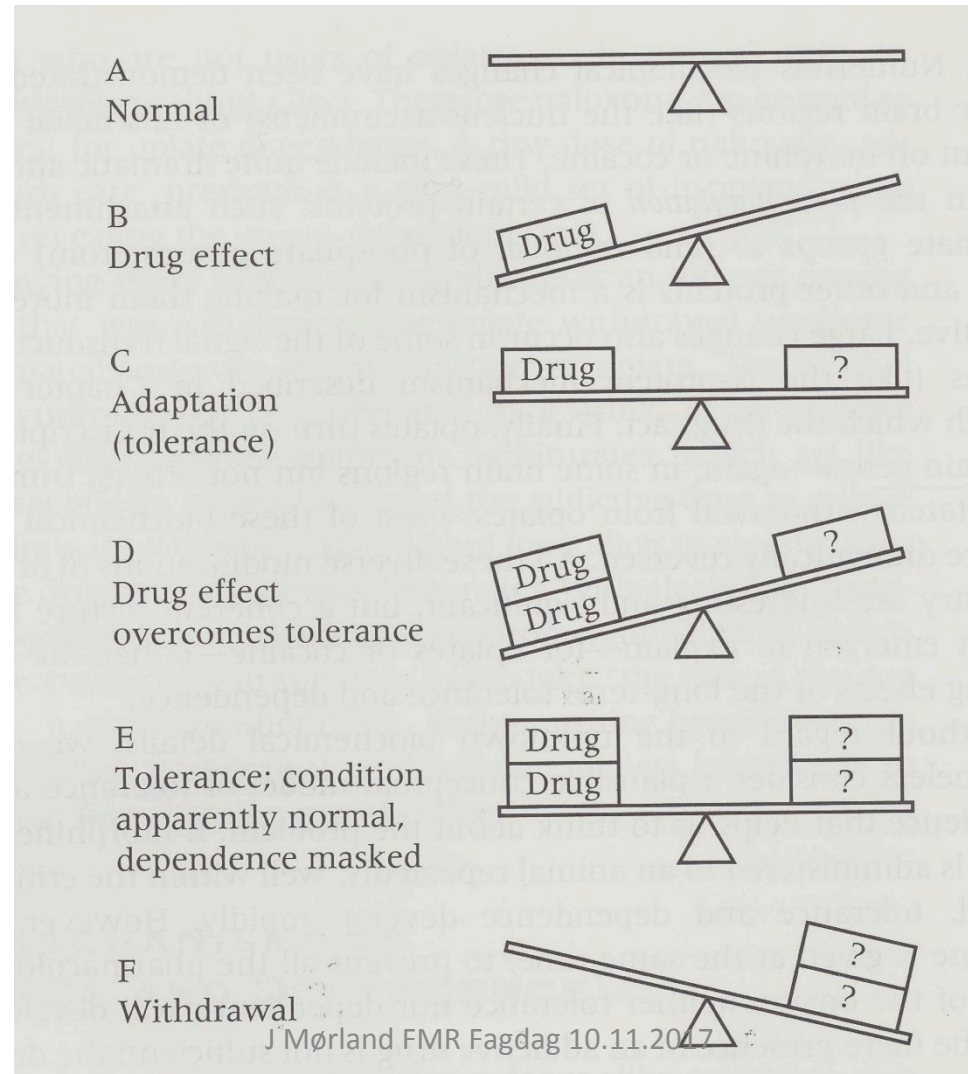
Evt. fysiske
abstinens-
reaksjoner

Fysiske
abstinensreaksjoner for
- opiat

[- alkohol
- benzodiazepiner]
(puls, blodtrykk,
hjerteraksjon, svette,
gåsehud etc.) = økt autonom
sympatisk aktivitet

TOLERANSE – ABSTINESSYMPATOMER:

En illustrasjon av nevroadaptive neuroplastiske endringer



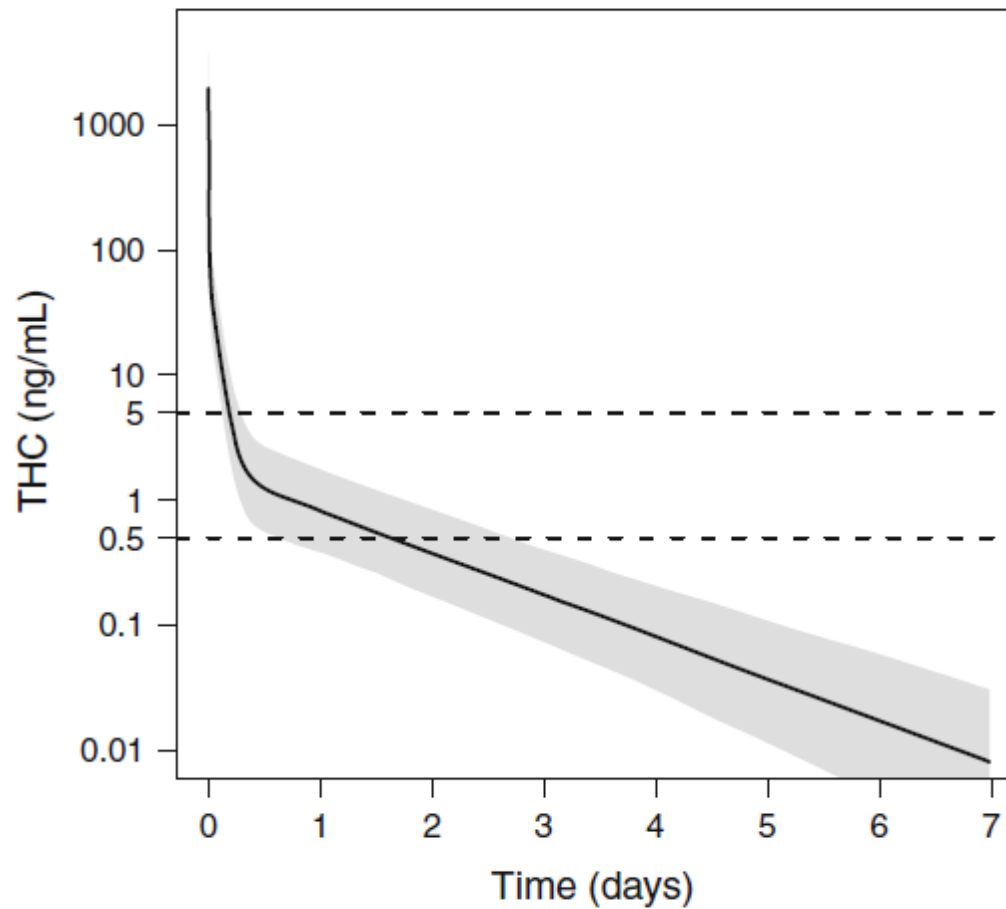
Gjentatt bruk av stoffer som virker på cannabisreseptorer

- Jevnlig bruk av THC fører til nedregulering av CB-reseptorer i nevroner i hjernebark og det limbiske system
- Antas å utgjøre grunnlag for THC-toleranse
- Normaliseres i løpet av ca. 4 ukers abstinens
- Noe usikker relasjon til abstinens-symptomatologi pga kompliserte endocannabinoide interaksjoner

THC (cannabis): Abstinenssymptomer

- Typiske symptomer:
 - Nedstemthet, angst, rastløshet, irritabilitet, tørste, munntørrhet, søvnevansker, nedsatt matlyst, skjelvinger, diaré
- Synes bare å inntreffe etter tung bruk (daglig eller nesten daglig), men ikke etter moderat bruk (1 – 2 ganger per uke).
- Tidsutvikling:
 - Hvis man gir CBR-antagonist (Rimonabant), rask symptomdebut
 - Ellers debut innen 24-72 timer, irritabilitet og angst mest uttalt første 3 døgn, søvnevansker kan øke gjennom 2- 4 uker
 - Noen ganger sen debut, først 1 – 2 uker etter siste inntak

THC konsentrasjon i plasma etter røyking av ca 50 mg (Heuberger et al. 2015)



Årsak til lang terminal halveringstid

- Det raske fallet av THC-konsentrasjonen i timene etter røyking skyldes vesentlig fordeling av THC i blodet til forskjellige organer:
 - Først til godt perfuserede vev som lunge, nyre, lever, hjerte og hjerne
 - Parallelt, men mye langsommere til mindre perfuserede vev med høy lagringskapasitet for THC, som fettvev
- De siste lagringsstedene vil avgi THC til blodet når konsentrasjonen i blodet blir lav nok, og det er i denne fasen det er distribusjonslikevekt
- THC er påvist i fettvev 4 uker etter siste cannabisinntak

Oppsummering

- Cannabis avhengighet er registrert som et relativt hyppig klinisk fenomen
- Cannabinoidet THC som gir rus, har en komplisert virkningsmekanisme som omfatter hjernens egne endocannabinoider
- THC virker på likt på alle nevroner og ikke lokalt som endocannabinoider
- THC øker stort sett dopamin aktivitet i forbindelse med rus
- Gjentatt bruk som ledsager avhengighet kan ha et noe annet grunnlag enn annen rusmiddelavhengighet
- THC har lang terminal halveringstid og kan være lenge i kroppen (og hjernen) etter ett inntak